

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 43

**APPORT DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS
VIS-A-VIS DES ANTIVITAMINES K DANS LE TRAITEMENT
DES MALADIES THROMBOEMBOLIQUES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Hanane KEZIBRI

Née le 18 Novembre 1992 à Marrakech

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Coagulation – Antivitamines K – Anticoagulants oraux directs –
Thrombose – Maladies thromboemboliques.

JURY

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. M. CHAKOUR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

Mr. K. DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَلَا تُزِفْنِي عِلًا



صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale



Mars 2009

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 O.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

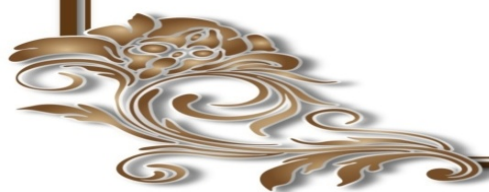
Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



DEDICACES





*A ceux qui me sont les plus chers,
A ceux qui ont toujours cru en moi,
A ceux qui m'ont toujours encouragé,
Je dédie cette thèse...*

A mes parents

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.

Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.

A Mon frère et mes sœurs

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A ma grande famille

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.

A ma chère Koutar

Pour le soutien et le dévouement dont tu m'as fait preuve le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail.

Qu'il soit le témoignage de mon affection et la récompense de tes sacrifices.

Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente sur qui je peux compter.

Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

A toute la famille AMAANE

J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

A tout (e)s mes ami (e)

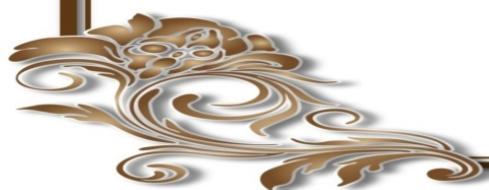
*Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur,
affectueusement.*

A tous mes enseignants de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

Au personnel de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

*A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce
travail.*

REMERCIEMENTS



A notre Maître et Président de jury

Monsieur le Professeur BELMEKKI Abdelkader

Professeur d'hématologie biologique

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités morales, humaines et professionnelles.

Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration.

A notre Maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur CHAKOUR Mohammed
Professeur d'hématologie

Vous m'aviez fait l'honneur de me confier ce travail, qui n'aurait pu se faire sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils.

Je tiens à vous exprimer ici toute ma gratitude pour votre grande disponibilité et votre immense gentillesse.

Veillez accepter, l'assurance de ma profonde estime et ma vive reconnaissance.

À notre Maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur DAMI Abdellah
Professeur de biochimie

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer au jury de notre thèse et très touchés par la gentillesse avec laquelle vous nous avez toujours accueillis.

Puisse ce travail être pour nous, l'occasion de vous exprimer notre profond respect et notre gratitude la plus sincère.

A notre Maître et juge de thèse

Monsieur le DOGHMI Kamal

Professeur agrégé d'hématologie clinique

Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.

Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos qualités d'enseignant et votre compétence.

A notre Maître et juge de thèse

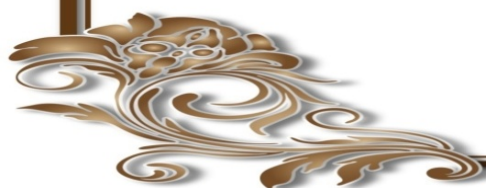
Monsieur le Professeur BENKIRANE Souad

Professeur d'hématologie

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse.

Veillez accepter l'assurance de notre profond respect et notre sincère reconnaissance.

Liste des illustrations



Liste des abréviations

AAS :	Acide acétyle salicylique
AC :	Anticoagulant
ALAT:	Alanine Amino Transférase
AMM :	Autorisation de mise sur le marché.
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament.
AOD :	Anticoagulants oraux directs.
AOMI :	Artériopathie obstructive des membres inférieurs
ASAT:	Aspartate Amino transférase
AT:	Antithrombine
ATCD :	Antécédent
AVC :	Accident vasculaire cérébrale
AVK :	Anti vitamine K
CES1:	Carboxylesterase 1
CI :	Contre indication
ClCr :	Clairance créatinine
Cres :	Concentration résiduelle
Cmax :	Concentration maximale
Cmin :	Concentration minimale
DDJ :	Dose définie journalière
DMP :	Direction des Médicaments et de la Pharmacie
EP :	Emboli pulmonaire
ESC :	European Society of Cardiology
ETEV :	Evénement thromboembolique veineuse
FA :	Fibrillation auriculaire
FAC:	Facteur
F IIa:	Facteur IIa
F Xa:	Facteur Xa

FDR :	Facteur du risque
HAS :	Haute Autorité de Santé
HBPM :	Héparines de bas poids moléculaire
HNF :	Héparines non fractionnées
IDM :	Infarctus de myocarde
INR :	International normalized ratio
ISI :	International sensitivity index
IV:	Intraveineuse
Jr:	Jour
MTE :	Maladies thromboemboliques
MTEV :	Maladies thromboemboliques veineuse
NACO :	Nouveaux anticoagulants oraux
RAS	Rien à signalé
SCA:	Syndrome coronaire aigue
SC:	Sous cutané
TCA:	Taux de céphaline activé
TVP :	Thrombose veineuse profonde
TP :	Taux de prothrombine
TQ :	Temps de Quick
UI:	Unité internationale

Liste des figures

Figure 1 : Tirard du VIRCHOW	9
Figure 2 : Déclenchement de la formation d'un thrombus	9
Figure 3 : Formation d'une embolie pulmonaire	13
Figure 4 : L'incidence des MTEV dans certains pays	14
Figure 5 : Mode d'action des antithrombotiques	26
Figure 6 : Cycle de la vitamine K : rôle de VKORC1 et inhibition par les AVK	31
Figure 7 : Mécanisme d'action des anticoagulants oraux directs	35
Figure 8 : Mesure d'activité anticoagulante d'apixaban en fonction de sa concentration plasmatique	40
Figure 9: Evolution de la concentration plasmatique d'Enoxaparine et Rivaroxaban	40
Figure 10: Représentation schématique de la corrélation INR - risques thromboemboliques et hémorragiques	67
Figure 11 : Domaine de réponse aux tests de coagulation usuels (TCA, TP/INR) aux AVK et aux AOD	70
Figure 12 : prise en charge des accident hémorragique des AVK	72
Figure 14: Évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de DDJ [160]	95
Figure 15 : Parcours de soins d'un patient ayant une maladie thromboembolique.....	96

Liste des tableaux

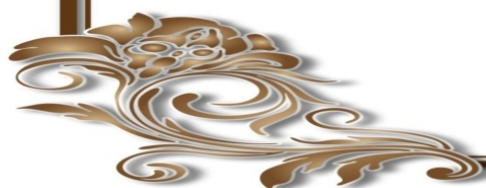
Tableau 1 : Facteurs de risue de thrombose veineuse.....	15
Tableau 2 : Nouvelle classification des facteurs de risque des MTEV	16
Tableau 3 : Scor de Welles	17
Tableau 4 : Facteurs du risque de la thrombose artérielle	22
Tableau 5 : Symptômes clinique de la thrombose artérielle en fonction de sa localisation	23
Tableau 6 : Traitements des maladies thromboemboliques artérielles	24
Tableau 7 : Les HNF commercialisées au Maroc.....	28
Tableau 8 : Les HBPM commercialisées au Maroc	29
Tableau 9 : Les AVK disponibles sur le marché	32
Tableau 10 : Les AOD disponibles en France	36
Tableau 11 : Les AOD disponibles au Maroc	36
Tableau 12 : concentrations plasmatiques usuelles, maximales et résiduelles des AOD administrés aux doses pleines	39
Tableau 13 : Pharmacocinétique des anticoagulants oraux	42
Tableau 14 : Indication des anticoagulants oraux	44
Tableau 15 : Contres indications des anticoagulants oraux	47
Tableau 16 : Effets secondaires des anticoagulants oraux.....	52
Tableau 17 : Interactions médicamenteuses avec les AVK	54

Tableau 18 : Interactions médicamenteuses avec les AOD	55
Tableau 19 : Principaux aliments ayant une interaction avec les AVK	56
Tableau 20 : Score HAS-BLED.....	61
Tableau 21: Influence des AOD sur les testes de coagulation	70
Tableau 22 : Mesures correctrices recommandées encas de surdosage en AVK en fonction d'INR	73
Tableau 23 : Synthèse des bénéfices et risques du dabigatran dans le traitement des MTE	80
Tableau 24 : Synthèse des bénéfices et risques du dabigatran dans le traitement des MTE	85
Tableau 25 : Synthèse des bénéfices et risques du dabigatran dans le traitement des MTE	88
Tableau 26 : Recommandations ESC 2012, les AOD dans la prise en charge de la FA	91
Tableau 27: Place des AOD dans le traitement de l'EP à la phase aiguë, recommandations d'ESC	93

Liste des Annexes

Annexe 1: Principaux facteurs de risque de MTEV identifiés dans la littérature médicale entre 1972 et 2005	6
Annexe 2 : schéma thérapeutique des anticoagulants oraux directs	7
Annexe 3 : Interactions médicamenteuses avec les AOD	8
Annexe 4 : Synthèse des essais cliniques de phase III concernant le dabigatran.....	10
Annexe 5 : Synthèse des essais cliniques de phase III concernant le rivaroxaban.....	11
Annexe 6 : Synthèse des essais cliniques de phase III concernant l'apixaban.....	12
Annexe 7: Algorithme de prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD.....	13
Annexe 8 : Carte du Groupe interdisciplinaire Trousseau destinée au suivi des patients sous AOD.....	14

Sommaire



Introduction	1
Partie 1 : Rappels	5
I. Rappels sur la thrombose.....	6
1. Morphologie du thrombus	7
2. Site de formation de thrombus	7
3. Mécanismes physiopathologiques	8
4. Evolution d'un thrombus	10
II. Maladies thromboemboliques.....	12
A. Maladies thromboemboliques veineuses.....	12
1. Epidémiologie	13
2. Facteurs de risques	15
3. Clinique.....	16
a. Clinique de la thrombose veineuse profonde	16
b. Clinique de l'embolie pulmonaire	18
4. Traitements	18
B. Maladies thromboemboliques artérielles	19
1. Epidémiologie	20
2. Facteurs du risque.....	21
3. Clinique.....	22

4. Traitement	23
III. Présentation des anticoagulants mis sur le marché	25
A. Les anticoagulants classiques	25
1. L'Héparine	25
a. Historique.....	25
b. Mécanisme d'action.....	25
c. Classification et molécules d'héparine disponibles	27
2. Les Antivitamines K.....	30
a. Historique du traitement	30
b. Mécanisme d'action.....	30
c. Classification et molécules d'AVK disponibles	31
B. Les nouveaux traitements anticoagulants : Les AOD.....	32
a. Historique du traitement	32
b. Mécanisme d'action	34
c. Classification et molécules d'AOD disponibles	35
Partie 2 : Apport des AOD versus AVK	37
I. Apport pharmacologique des anticoagulants oraux directs	38
1. Pharmacodynamie	38
2. Pharmacocinétique	38
3. Indications.....	42

4. Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi	45
5. Effets secondaires des traitements anticoagulants oraux	48
6. Interactions médicamenteuses	53
7. Interactions alimentaires et habitudes toxiques	55
8. Pharmacogénie	56
9. Pharmacoeconomie	57
10. Pharmacoepidemiologie	60
II. Apport au niveau de la prévention et gestion des accidents hémorragiques	61
1. Evaluation du risque de saignement.....	61
a. Score HAS-BLED	61
b. Identification des patients à risque.....	62
2. Prévention du risque hémorragique des anticoagulants oraux.....	65
a. Conduite en cas d'oubli afin d'éviter un surdosage.....	65
b. Surveillance clinique	66
c. Surveillance biologique	66
3. Prise en charge des accidents hémorragiques.....	71
a. Conduite à tenir en cas de surdosage	71
b. Antidotes	74
III. AOD versus AVK dans le traitement des maladies thrombo-emboliques .	76
1. Bénéfices et risques du dabigatran.....	76

a. Bénéfices et risques du dabigatran dans la FA	76
b. Bénéfices et risques du dabigatran dans le traitement curatif des ETEV	78
c. Bénéfices et risques dans la prévention des récurrences suite à un ETEV	79
2. Bénéfices et risques du rivaroxaban.....	81
a. Bénéfices et risques du rivaroxaban dans la FA.....	81
b. Bénéfices et risques du rivaroxaban dans le traitement curatif des ETEV	82
c. Bénéfices et risques du rivaroxaban dans la prévention des récurrences suite à un ETEV	84
3. Bénéfices et risques de l'Apixaban.....	86
a. Bénéfices et risques d'Apixaban dans la FA.....	86
b. Bénéfices et risques d'apixaban dans le traitement curatif des ETEV	87
c. Bénéfices et risques d'apixaban dans la prévention des récurrences suite à un ETEV	88
Partie 3 : place des AOD en pratique thérapeutique.....	89
I. Recommandations thérapeutiques des AOD.....	90
1. Recommandations dans la prise en charge de la FA	90
2. Recommandations dans la prise en charge des MTEV.....	92
II. Dynamique de la prescription des AOD	94

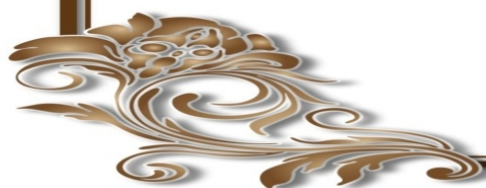
III. Evolution des ventes des AOD.....	94
IV.Rôle clé du pharmacien d'officine dans le suivi d'un traitement par AOD.....	96
V.Avenir des AOD.....	97
Conclusion	100

Résumé

Annexes

Bibliographie

Introduction



En pharmacie d'officine, les traitements anticoagulants sont délivrés quotidiennement aux patients. Leurs indications sont multiples, ils occupent une place très importante dans le traitement et la prévention des événements thromboemboliques. Ils sont prescrits en cas de thrombose veineuse profonde de manière préventive ou curative ; en cas d'embolie pulmonaire ou cérébrale ; pour certains infarctus du myocarde ; chez certaines personnes ayant un trouble du rythme cardiaque comme la fibrillation auriculaire ; ou chez des personnes qui portent une valve cardiaque artificielle.

Depuis les années 1940, les anticoagulants oraux dominants étaient les antivitamines K, et à ce jour, ils restent la classe thérapeutique de référence. Malgré leur grand intérêt, l'utilisation des AVK reste délicate en raison d'une sensibilité aux polymorphismes génétiques, d'une fenêtre thérapeutique étroite et de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. Ainsi, la grande variabilité de l'effet anticoagulant oblige à réaliser fréquemment des contrôles sanguins d'hémostase. En effet, le risque hémorragique ou au contraire thrombotique est important dès lors que l'anticoagulation se trouve hors de la fenêtre thérapeutique. De plus, leur effet anticoagulant est progressif et différé mais persistant à l'arrêt du traitement.

Les nombreux inconvénients de ces anticoagulants ont conduit l'industrie pharmaceutique à rechercher un anticoagulant idéal qui apporterait un gain en termes d'efficacité, sûreté d'utilisation, délai d'action et de surveillance thérapeutique.

Dans ce contexte, des anticoagulants oraux directs apparaissent pour la première fois sur le marché en 2002, pour être retirés par la suite avant de réapparaître en 2008 après évolution de leurs études cliniques. Désignés au départ sous l'appellation « nouveaux anticoagulants oraux », ils prennent progressivement la dénomination d'anticoagulants oraux directs. Il s'agit d'une antithrombine : le dabigatran et de deux anti Xa : le rivaroxaban et l'apixaban. Ces trois nouvelles molécules anticoagulantes ont les mêmes indications thérapeutiques que les AVK mais de mécanismes d'action plus spécifiques. Elles pourraient également induire moins de complications hémorragiques ce qui explique leur large recours bien que les AVK restent encore majoritairement prescrits.

Comme tout médicament, les AOD ont de nombreux inconvénients, dont principalement l'absence de la surveillance de leur activité anticoagulante, une contrainte en moins mais en même temps une absence de possibilité d'adaptation posologique individualisée. Ils sont encore dépourvus d'antidote (en phase d'évolution), inconvénient non négligeable face aux situations d'urgence traumatique ou chirurgicale. En effet, les AOD tendraient à se rapprocher de l'anticoagulant idéal et visaient à remplacer les AVK.

L'objectif de ce travail a été de mettre en lumière les principaux avantages et inconvénients des AOD que nous retenons après leur comparaison avec les AVK, afin d'établir l'apport de ces nouvelles molécules au niveau du traitement des maladies thromboemboliques.

Dans une première partie, nous avons rappelé la thrombose, les maladies thromboemboliques, ainsi que les traitements anticoagulants disponibles sur le marché.

Dans un deuxième temps, nous avons détaillé les principales différences entre les deux traitements anticoagulants oraux (AVK et AOD) sur le plan pharmacologique, économique, surveillance du traitement et gestion des risques hémorragiques. Nous allons déterminer aussi les apports des AOD dans le traitement des maladies thromboemboliques.

Après avoir déterminé l'apport de ces nouveaux traitements, nous avons reflété, dans la dernière partie, les majeures recommandations des AOD, leurs places actuelles et leur avenir dans le marché pharmaceutique.

Partie 1 : Rappels



I. Rappels sur la thrombose

La thrombose est définie comme une activation pathologique de l'hémostase qui aboutit à des dépôts plaquettaires et / ou fibrineux dans la lumière vasculaire.

La thrombose peut se localiser aussi bien [1] :

Au niveau des artères ou voire des cavités cardiaques : on parle alors de thrombose artérielle. Celle-ci survient dans des zones où le sang s'écoule rapidement et avec de fortes contraintes de cisaillement. En général, le thrombus est mural et rarement obstructif mais sous l'effet du courant sanguin, il peut se fragmenter et emboliser la microcirculation, il est alors responsable des complications cérébrales (AVC), cardiaques (IDM, angine de poitrine) et rénales (infarctus rénale) de la maladie artérielle et contribue au développement des lésions d'athérosclérose en s'incorporant dans la paroi.

Au niveau des veines ou des petits vaisseaux, on parle alors de thrombose veineuse.

Celle-ci survient plutôt dans des conditions hémodynamiques de stase, de débit sanguin réduit au niveau des membres inférieurs, cela a pour conséquence de favoriser le développement de jambes lourdes, gonflées, de varices et parfois d'ulcères, bien qu'elles puissent aussi se développer en n'importe quel point du système veineux.

1. Morphologie du thrombus [2]

Un thrombus possède une architecture bien définie et une consistance qui reflète la succession des différentes étapes de sa formation et l'état du débit sanguin local.

Un thrombus veineux complet, constitué après plusieurs heures, est habituellement composé de 3 parties :

Une tête (thrombus blanc) constituée de plaquettes et de fibrine adhérente à la paroi.

Un corps (thrombus mixte) constitué en alternance d'éléments figurés du sang (leucocytes, hématies, plaquettes) et de fibrine : aspect hétérogène et strié (stries de Zahn). Le mécanisme de cette alternance est expliqué par les turbulences consécutives à l'obstacle initial (tête) : il se crée une série d'ondes stationnaires où le sang est immobile et coagule (bandes rouges), alternant avec des zones de turbulences, où les plaquettes et la fibrine s'accumulent (bandes blanches) favorisant la coagulation sanguine dans la bande rouge suivante.

Une queue (thrombus rouge) : coagulum plus ou moins solide pauvre en fibrine, flottant vers l'aval du vaisseau, parfois sur plusieurs centimètres de long.

Dans un thrombus artériel, le composant majeur est la tête plaquettaire, tandis que la queue fibrineuse ne représente qu'une faible part, ce qui explique sa structure dense et compacte.

2. Site de formation de thrombus [3]

Dans le système artériel : il apparaît particulièrement dans les artères nourricières du cœur, les artères coronaires, mais aussi dans les artères d'autres

viscères (cerveau, rein, rate) rarement dans les artères périphériques. Il adhère à la paroi vasculaire au niveau de la lésion d'origine, et a tendance à s'étendre de façon rétrograde.

Dans le système veineux : le point de départ du thrombus se situe dans les zones de ralentissement du flux (veines soléaires, valvules, abouchement de collatérales) principalement aux niveaux des veines profondes des membres inférieurs. Il peut atteindre d'autres territoires : veines superficielles, veines des membres supérieures, veines rénales, mésentériques, portales rétinienne et cérébrales. Il a tendance à s'étendre en suivant le sens du flux sanguin.

3. Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques qui interviennent dans la genèse du thrombus veineux ont été décrits par Virchow au XIX^e siècle [4] : altération de la paroi vasculaire, ralentissement du flux sanguin (stase) et troubles d'hémostase (hypercoagulabilité). L'importance du rôle de chacun de ces mécanismes varie en fonction de la cause du processus thrombotique mais la stase sanguine semble la plus dominante, en effet le thrombus initial se localise volontiers au niveau des nids valvulaires ou les collatérales des déclives (soléaires chez les patients alités ou varices chez un patient en ambulatoire).

La thrombose artérielle partage certains de ces mécanismes, dont principalement l'hypercoagulabilité. Elle s'installe en général de façon progressive : des plaques d'athérome (accumulation de lipides, de glucides, de sang et de produits fibreux) se déposent au niveau des parois des artères ; lorsque la plaque athérosclérotique se rompt, les plaquettes sont rapidement recrutées sur le site, par l'interaction de récepteurs spécifiques de la surfaces des

cellules plaquettaires avec le collagène et le facteur Von Willebrand un thrombus va se former [5].

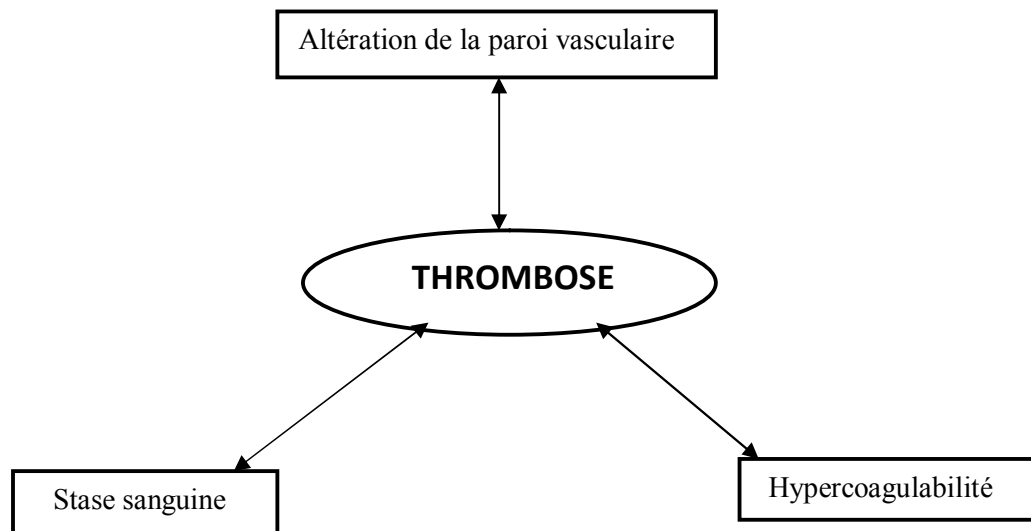


Figure 1 : Tirard du VIRCHOW [6]

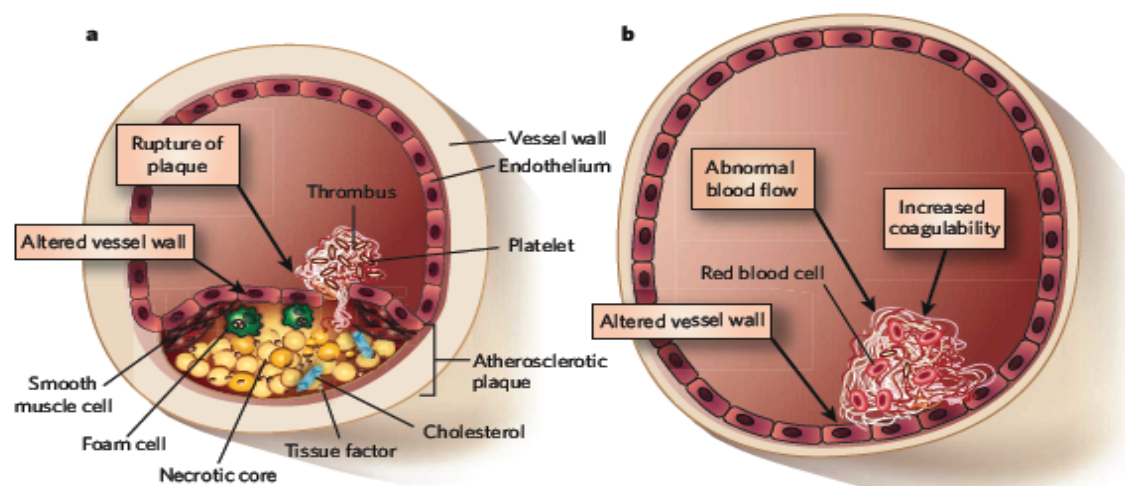


Figure 2 : Déclenchement de la formation d'un thrombus (a : artériel ; b : veineux) [7]

4. Evolution d'un thrombus [8]

Le thrombus formé va évoluer vers la lyse, la progression ou la récurrence, la migration embolique et l'organisation fibreuse.

Organisation du thrombus : c'est l'éventualité la plus fréquente. Il s'agit d'une organisation fibreuse qui débute à la 48^{ème} heure. Le thrombus est progressivement recouvert et pénétré par des cellules endothéliales, par des monocytes-macrophages et par des cellules musculaires lisses, provenant de la paroi vasculaire à laquelle il adhère. Progressivement le thrombus est remplacé par un tissu conjonctif néoformé qui apparaît à la zone d'insertion du thrombus et qui contient des fibres collagènes, des néo-capillaires sanguins et des macrophages chargés d'hémosidérine. Si le thrombus était mural, il va s'incorporer à la paroi vasculaire (épaissie) en se recouvrant progressivement de cellules endothéliales. Si le thrombus était oblitérant, les néo-vaisseaux sanguins qui traversent le thrombus peuvent aboutir à une reperméabilisation de la lumière vasculaire. Celle-ci reste le plus souvent incomplète ou très rudimentaire. En l'absence de reperméabilisation, le thrombus organisé pourra éventuellement se calcifier (rare), aboutissant à la constitution de phlébolithes au niveau de varices thrombosées, par exemple.

Thrombolyse : c'est la destruction du thrombus par les enzymes fibrinolytiques du plasma, avec restauration de la perméabilité vasculaire. C'est en fait une éventualité rare mais qui peut être provoquée par la thérapeutique. Elle est surtout possible dans le cas de thrombus petits et récents.

Migration du thrombus (embolie) : il s'agit de la rupture de tout ou partie du thrombus (surtout de la queue, non adhérente) avec migration dans le courant sanguin constituant un embole. Ce phénomène constitue le risque évolutif principal des thromboses, notamment des thromboses veineuses profondes, ainsi que des thromboses des artères de gros calibre comme l'aorte ou des thromboses intracardiaques. La rupture est surtout précoce, dans les heures suivant la formation du thrombus, avant le stade d'organisation fibreuse qui fixe plus solidement le thrombus à la paroi.

Ramollissement du thrombus : il s'agit d'une évolution rare, qui résulte de l'action des enzymes des polynucléaires présents dans le thrombus. Le ramollissement peut survenir sur un thrombus récent aseptique, et favoriser sa migration. Le ramollissement purulent (suppuration) est rare. Il correspond à l'infection primitive (par exemple dans le cas d'une endocardite) ou secondaire du thrombus par des bactéries, avec risque de désintégration-migration du thrombus et d'embolie septique.

II. Maladies thromboemboliques

A. Maladies thromboemboliques veineuses

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) se manifeste habituellement par une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (TVP) ou une embolie pulmonaire (EP). Ces deux entités nosologiques partagent la même base physiopathologique et les mêmes facteurs de risque [9]. Plus rarement la MTEV se présente par des thromboses veineuses cérébrales, des thromboses des membres supérieurs ou mésentériques.

Nous appelons thrombose veineuse profonde la présence de caillots dans les veines collectrices profondes d'un membre. Pour les membres inférieurs (siège de 90% des TVP), il s'agit de la veine tibio-péronière, poplitée, fémorale superficielle et fémorale commune, puis iliaque et cave inférieure.

Les TVP proximales des membres inférieurs sont définies par la présence de caillots au-dessus de l'interligne articulaire du genou, ou, au-dessus de l'origine de la veine poplitée. Tandis que les TVP dites distales sont localisées aux veines du mollet.

Généralement les TVP proximales sont les principales causes d'EP qui se définit par une obstruction d'une ou plusieurs artères pulmonaires par un thrombus migré à partir d'une TVP des membres inférieurs (rarement à partir des cavités cardiaque droites ou d'une TVP des membres supérieurs) [10, 11].

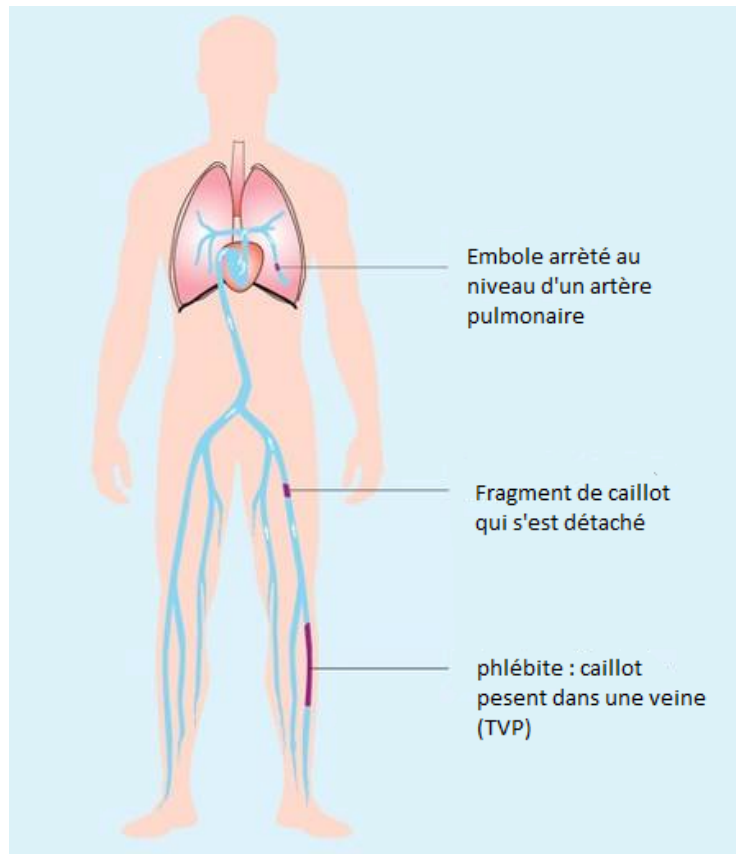


Figure 3 : Formation d'une embolie pulmonaire [12]

1. Épidémiologie

Les estimations d'incidence et de mortalité de la MTEV sous ses deux aspects sont très variables et l'épidémiologie reste relativement mal connue vue qu'elle peut être asymptomatique, mal diagnostiquée ou non déclarée comme cause initial de décès.

Selon les estimations retenues lors de la Conférence de consensus de 1997 sur la prévention des accidents thromboemboliques veineux [13], l'incidence annuelle des TVP était de 160/100 000, celle des EP symptomatiques (non mortelles) de 20/100 000, et celle des EP mortelles (diagnostiquées en post-mortem) de 50/100 000 [14].

L'étude d'Anderson et al [15] fournit des taux d'incidence annuelle de 48/100 000 et 23/100 000 respectivement pour les TVP et EP. Les mêmes auteurs, considérant la part des MTEV non hospitalisées, ont convenu que, dans la population générale des Etats-Unis, l'incidence annuelle des TVP devait plutôt se situer autour de 245/100 000, estimation assez proche de l'étude canadienne mais plus élevée que celle des études américaines et suédoises.

En France l'étude de Oger (EPI-GETBO, figure 4), réalisée en population générale, a estimé l'incidence annuelle globale de la MTEV à 180/100 000 (120/100 000 de TVP et 60/100 000 d'EP) [16]. Dans l'étude de Dhote et al, réalisée chez des patients hospitalisés en médecine, la prévalence des TVP a été estimée à 1,4% et celle des EP à 0,17%.

Au Maroc, nous ne disposons pas de statistiques exactes, mais les cas rapportés sont en faveur d'une fréquence assez élevée.

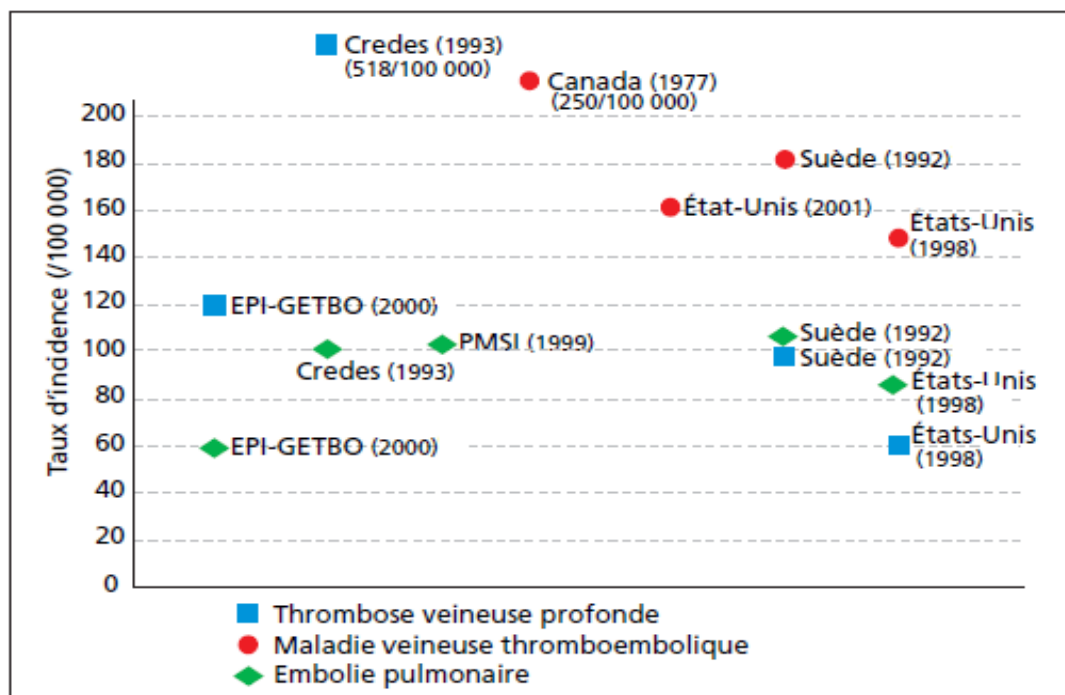


Figure 4 : L'incidence des MTEV dans certains pays [14]

2. Facteurs de risques

Nous entendons par facteurs de risques (FDR) : des conditions spécifiques qui, par leur présence chez un patient, favorisent la survenue d'une thrombose. Ils sont notamment multiples, répandus, complexes, souvent associés et se potentialisent chez un même patient. Les principaux facteurs de risque de MTEV ont été identifiés dans la littérature médicale entre 1972 et 2005 (annexe 1).

Les FDR peuvent être constitutionnels ou acquis (tableau 1). Une autre classification a été mise en place et qui repose sur les facteurs de risque acquis, génétiques et mixtes (tableau 2).

Tableau 1 : Facteurs de risue de thrombose veineuse [17]

Facteurs de risque constitutionnels	Facteurs de risque mixtes ou indéterminés	Facteurs de risque acquis persistants	Facteurs de risque transitoires
Mutation G1691A du gène du fac V Mutation G20210A du gène de la prothrombine Déficit en protéine C Déficit en protéine S	Hyperthrombo-cystéinémie Elévation du fac VIII Elévation du fac IX Elévation du fac IX Résistance à la protéine C activée non liée au fac V leiden	Age Cancer Syndrome myélo-prolifératif Antécédent de thrombose veineuse Syndrome des anti-phospholipides Insuffisance cardiaque Insuffisance veineuse Obésité	Chirurgie Grossesse et post-partum Contraception oral Traitement hormonal substitutif Traitement neuroleptique Immobilisation prolongée Long voyage

Tableau 2 : Nouvelle classification des facteurs de risque des MTEV [18]

Facteurs de risque acquis	Facteurs de risque génétiques	Facteurs de risque mixtes
Age ATCD de MTEV Immobilisation Chirurgie Traitement hormonal Anticorps antiphospholipides Syndromes myéloprolifératifs Grossesse	Déficit en antithrombine Déficit en protéine C Déficit en protéine S Facteur V Leiden Facteur II Leiden Dysfibrinogénémie Groupe sanguin non O	Hyperhomocystéinémie Concentration élevée en facteur XI Concentration élevée en facteur IX

3. Clinique

Le diagnostic clinique des deux pôles de la MTEV, la TVP et l'EP, est difficile en raison de l'absence de sensibilité (ils sont trop souvent absents : forme asymptomatique) et de spécificité (ils peuvent évoquer d'autres affections que la MTEV) des signes cliniques. Ces derniers peuvent être isolés, mais si ils sont associés, leur valeur diagnostique est majorée [19].

a. Clinique de la thrombose veineuse profonde

➤ Signes cliniques classiques

La douleur spontanée ou provoquée est bien présente dans 60% des cas. Elle n'a pas de caractère spécifique et son intensité est variable. Elle est plus évocatrice lorsqu'elle siège sur un trajet veineux. Le classique signe de Homans n'est pas spécifique de TVP [20-22].

L'œdème : son siège dépend de celui de la thrombose. Il est dur et ne prend pas le godet, son importance est appréciée par la mesure comparative des deux membres [20].

La chaleur et rougeur : ce sont des signes inflammatoires. L'augmentation de la chaleur cutanée peut être appréciée par le dos de la main, son caractère localisé est très évocateur d'une thrombose veineuse.

Distension veineuse : elle témoigne d'une circulation collatérale superficielle, elle n'a pas de spécificité et peut aussi évoquer une insuffisance veineuse primaire ou une compression veineuse proximale [21].

Actuellement, nous tentons de standardiser l'évaluation clinique de la TVP. Ainsi le score de Wells (tableau 3) permet de préciser la probabilité clinique de TVP à l'aide de quelques éléments cliniques simples. L'estimation de cette probabilité clinique est obtenue par l'addition des points du score : probabilité forte (total 3), probabilité modérée (total = 1-2), faible (total 0) [21, 23-26].

Tableau 3 : Scor de Welles [27]

Variable		Points
Facteurs prédisposants	Parésie, paralysie ou immobilisation plâtrée récente des MI	1
	Chirurgie récente < 4 semaines ou alitement récent > 3 jours	1
	Cancer évolutif connu (traitement en cours ou < 6 mois ou palliatif)	1
Signes cliniques	Sensibilité le long du trajet veineux profond	1
	Œdème généralisé du MI	1
	Œdème du mollet > 3 cm par rapport au mollet controlatéral (mesuré 10 cm sous la tubérosité tibiale antérieure)	1
	Œdème prenant le godet	1
	Développement d'une circulation collatérale superficielle (veines non variqueuses)	1
	Diagnostic différentiel de TVP au moins aussi probable que celui de TVP	- 2
Probabilité clinique (3 niveaux)		Total
Faible		< 0
Intermédiaire		1 ou 2
Forte		> 3

➤ Signes généraux

Une hyperthermie aux environs de 38°C, une sensation d'angoisse, une accélération du rythme cardiaque (pouls grimant de Mahler) sont fréquemment observés [20, 28].

b. Clinique de l'embolie pulmonaire [29, 30]

Le début est généralement brusque, mais il existe parfois des signes précurseurs tels que fébricule, tachycardie et angoisse. Au stade d'EP, le tableau clinique se compose des signes suivants :

La dyspnée voire même une polypnée. Elle est le signe le plus fréquent, présent dans 80 à 98 % des cas.

La douleur thoracique de type pleural, médiathoracique est présente dans 63 à 88 % des cas.

Des quintes de toux douloureuses avec parfois des crachats mousseux. C'est un signe assez fréquent (50 à 51 % des cas) mais sans spécificité.

L'hémoptysie classiquement décrite est évocatrice mais retardée par rapport aux signes précédents et n'est présente que dans un tiers des cas.

4. Traitements [31]

La prise en charge des maladies thromboemboliques suppose une bonne connaissance de leur histoire naturelle et de leur évolution spontanée et sous traitement. L'objectif de cette prise en charge est de réduire la morbidité et la mortalité en lien avec ces affections et ses complications dont les plus importantes sont les récurrences, syndrome post-thromboembolique et l'hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique.

Le traitement des thromboses veineuses repose principalement sur la fluidification du sang par des traitements anticoagulants. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible, dès le diagnostic posé, il est même parfois indiqué d'initier le traitement en cas de très forte suspicion avant même la certitude diagnostique.

Nous utilisons le plus souvent à la phase initiale de l'héparine ou les fondaparines qui se présentent sous forme d'injections sous cutanée. Rapidement le relais est pris par des anticoagulants oraux (AVK ou AOD). Dans les cas très graves, pour les embolies pulmonaires massives par exemple, les patients sont pris en charge en réanimation, et il est parfois nécessaire de faire une thrombolyse, nous utilisons un anticoagulant très puissant qui lyse le caillot de sang.

En cas de situation à risque de thrombose veineuse, le traitement préventif consiste à faire des injections sous cutanées d'héparine ou à porter des bas de contention. Le traitement préventif a pour but d'éviter la formation d'une phlébite.

B.Maladies thromboemboliques artérielles

La thrombose artérielle touche principalement les grosses artères et les artères de taille moyenne, la plus fréquente est celle qui touche les artères coronaires à l'origine d'IDM. Si la thrombose atteint une artère qui irrigue le cerveau, elle peut provoquer un AVC, c'est-à-dire un arrêt brutal de l'irrigation d'une partie du cerveau. Ainsi, privées d'oxygène, les cellules nerveuses meurent. L'AVC est parfois mortel ou peut entraîner des séquelles graves : état végétatif, handicap moteur et cognitif.

Quand la thrombose se forme au niveau des artères périphériques, comme les membres inférieurs, elle sera à l'origine d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

Elle peut aussi se constituer au niveau des artères coronaires ou la principale complication est le syndrome coronaire aigu (SCA) [32].

Le risque d'accident thromboembolique artériel, essentiellement les AVC, est multiplié par cinq en présence d'une fibrillation auriculaire, en effet, elle entraîne la formation d'un caillot sanguin au niveau cardiaque qui sera par la suite expulsé dans l'artère [33].

1. Epidémiologie

Dans le monde, nous estimons que 17,3 millions est le nombre de morts suite aux pathologies cardiovasculaires, ce qui représente 30% de la mortalité totale, dont 7,3 millions de morts sont attribués à une pathologie coronaire et 6,2 millions à un AVC [34].

Les AVC représentent la troisième cause de mortalité dans les pays occidentaux, ils constituent aussi la première cause d'handicap acquis chez l'adulte et la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer. C'est aussi une cause majeure de dépression aussi bien chez les patients que dans leur entourage. À travers le monde, ce sont 16 millions de nouveaux cas qui sont observés chaque année, responsables de 5,7 millions de décès [35, 36].

L'IDM touche environ 180 000 à 200 000 personnes par an en France, et plus de 2,8 millions aux Etats-Unis. Cette affection atteint plus souvent les hommes que les femmes, et généralement, après 60 ans, le taux de mortalité est d'environ de 5 à 8% [37].

La prévalence globale de l'AOMI est de 6,4% chez les hommes et 5,1% chez les femmes. Elle est de 3% chez les hommes de 45 à 49 ans, et de 18% chez ceux de 70 à 75 ans. De plus, l'AOMI est en elle-même un marqueur du risque vasculaire, non seulement parce qu'elle multiplie le risque d'IDM par 2,7 mais aussi parce que le risque de faire un AVC non mortel à 5 ans est de 15% en cas de présence d'une AOMI. Elle multiplie également le risque de décès d'origine vasculaire par 2 à 4 avec un taux de mortalité de l'ordre de 20 à 30% à 5 ans [38].

2. Facteurs du risque [39, 40]

Tous les facteurs de risque n'ont pas la même valeur prédictive vis-à-vis de la thrombose artérielle, mais le facteur le plus important de survenue de thrombose artérielle est la présence d'athérome, ou athérosclérose. L'athérome désigne un dépôt de substances grasses (lipides) à l'intérieur des artères gênant la circulation sanguine.

L'appellation facteurs de risque majeurs (FRM) est réservée à ceux pour lesquels la relation causale est la mieux documentée et pour lesquels des mesures correctrices sont disponibles. Ce sont eux qui vont servir en premier lieu à l'évaluation du risque thromboembolique global et guider les mesures de prévention. Les FRM les plus marquants sont le tabagisme, le diabète, l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle.

Nous distinguons d'autres facteurs permettant d'évaluer le risque thromboembolique artériel encouru mais n'offrent pas de possibilité préventive : L'âge et le sexe masculin sont des facteurs extrêmement importants qui pèsent lourdement sur le risque cardiovasculaire. Les antécédents de maladie

cardiovasculaire précoce (moins de 65 ans pour un homme, moins de 55 ans pour une femme) chez des parents du premier degré (père, mère, frère, sœur) augmentent aussi considérablement le risque d'un accident thromboembolique dans les années suivantes.

Tableau 4 : Facteurs du risque de la thrombose artérielle [39]

Facteurs liée au patient (non modifiables)	Facteurs comportementaux et environnementaux	Facteurs biochimiques et pathologiques
Age/Sexe masculin Antécédents personnels de maladie vasculaire Antécédents familiaux de maladie vasculaire	Tabagisme/Alcoolisme Sédentarité/Obésité Stress émotionnels répétés Stress psycho-social (au travail, en famille, problèmes financiers, problèmes de santé)	Hypercholestérolémie Diabète Hypertension artérielle Fibrillation auriculaire

3. Clinique

Une thrombose artérielle va donner des symptômes spécifiques en fonction de l'artère concernée. En effet, les symptômes ne seront pas les mêmes selon la localisation du thrombus. Dans tous les cas, les symptômes seront plus marqués et les conséquences plus graves si la thrombose artérielle intervient sur une artère qui est la seule à irriguer une zone [41].

Tableau 5 : Symptômes clinique de la thrombose artérielle en fonction de sa localisation [41]

	Artères coronaires	Artères du cerveau	Artères des membres inférieurs
Symptômes	Douleur et sensation d'oppression dans la poitrine, dyspnée, malaises avec élévation thermique retardée, sueurs, pâleur. Angor	Paralysies transitoires Troubles de la vision Troubles de la parole Vertiges Pertes de conscience	Douleur à la marche Altération du pouls au niveau de la jambe concernée Signes vasculaires : coloration pâle ou bleue de la peau et froideur
Complications en cas d'obstruction complète de l'artère	Infarctus du myocarde : douleur thoracique retrosternale, intense et prolongée, irradiant vers les mâchoires, les épaules, le dos, les bras, les poignets. sensation d'angoisse. mort imminente.	Accident Vasculaire Cérébral : Perte soudain d'équilibre et de la marche ; de la vision d'un œil. paralysies et troubles de la sensibilité.	Ischémie aigüe des membres inférieurs avec risque d'amputation

4. Traitement

Les anticoagulants ont une place très importante dans la stratégie thérapeutique des maladies thromboemboliques artérielles, en effet, les moyens thérapeutiques mis en œuvre à la phase aiguë de la thrombose artérielle sont divers et varient selon la zone du corps touchée : cœur, cerveau ou membres inférieurs (voir tableau 6).

Tableau 6 : traitements des maladies thromboemboliques artérielles [42]

Moyens thérapeutiques	Techniques	Rôles
La chirurgie	Thrombectomie	Suppression du caillot obstruant le vaisseau (membres inférieurs)
	Pontage	Contourner les régions rétrécies des artères (cœur et membres inférieurs)
Les traitements antithrombotiques	Thrombolytique	Désagrégation du thrombus obstruant les vaisseaux sanguins.
	Anticoagulants	Lutte contre les récives précoces et l'extension du thrombus.
	Anti-agrégants plaquettaires	Evitent l'agrégation des plaquettes. Ils peuvent donc être utiles pour prévenir les récives au long cours

III. Présentation des anticoagulants mis sur le marché

A. Les anticoagulants classiques

1. L'Héparine

a. Historique

L'héparine a été découverte en 1916 par un jeune étudiant en médecine 'JayMacLean', âgé de 24 ans en stage dans le laboratoire du professeur Howell à Baltimore. Alors qu'il recherchait des substances pro coagulantes, il est parvenu à extraire des mucopolysaccharides du foie de chien. Cette substance était dotée d'une activité anticoagulante antithrombinique [43].

La dénomination initiale de cette substance été «héparphosphatide» en raison de sa structure chimique supposée à l'époque et de son origine hépatique, avant de la renommée « héparine » en 1918 par le professeur Howell, afin de rappeler le nom grec de l'organe dont elle est extraite [44].

Dans les années 1930, Brinkhous et al ont démontré que l'héparine était un anticoagulant indirect, nécessitant un cofacteur plasmatique [45]. Trente ans plus tard, Abildgaard nomma ce cofacteur l'antithrombine AT [46].

Les mécanismes de l'interaction héparine-AT ont été décrits dans les années 1970 grâce au travaux de Rosenberg, il a montré que l'héparine n'est pas une substance anticoagulante en elle même et n'agit qu'une fois liée à l'AT [47].

b. Mécanisme d'action

L'héparine n'a pas d'action directe sur les facteurs de la cascade de la coagulation : elle est en fait un cofacteur de l'AT, un des principaux inhibiteurs plasmatiques naturels de la coagulation. Grâce à la présence de l'héparine,

l'inhibition médiée par l'AT est 1000 à 10 000 fois supérieure à celle obtenue en présence d'AT seule [48].

L'AT, en présence d'héparine, inhibe les facteurs Xa et IIa de la cascade de la coagulation par des mécanismes différents. Cependant, ces deux mécanismes ont un point en commun : la liaison de l'AT sur l'héparine au moyen de la séquence pentasaccharide.

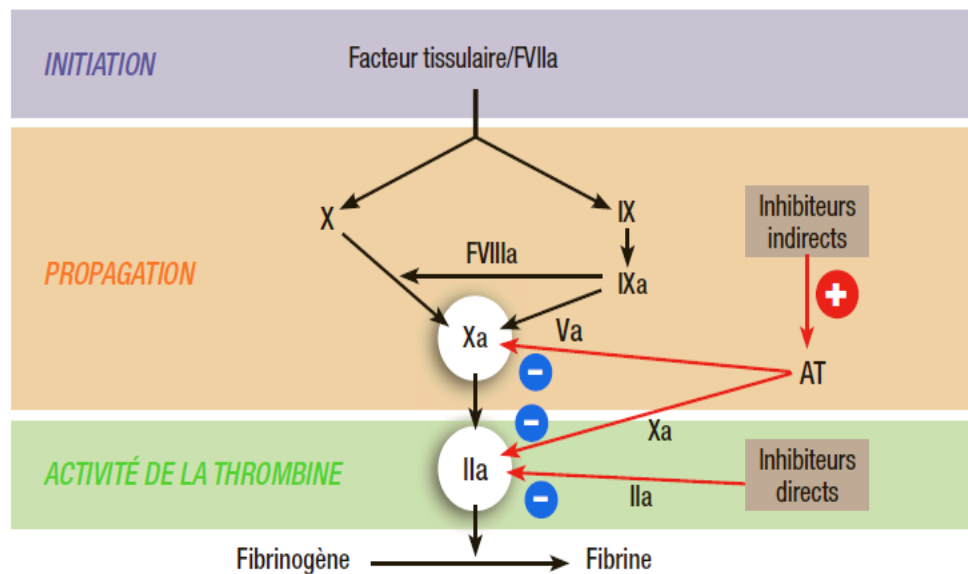


Figure 5 : Mode d'action des antithrombotiques [49]

Inhibition du facteur « Xa » : La fixation d'AT et l'héparine permet une modification de la boucle réactive de l'AT, et par la suite son activation allostérique, cette modification emprisonne irréversiblement le facteur Xa sur l'AT qui passe vers une conformation très stable d'un point de vue énergétique. En parallèle, l'héparine se détache de l'AT, et peut alors activer de nouveau une autre molécule [50, 51].

Inhibition du facteur « IIa » : En revanche, la fixation du pentasaccharide sur l'AT n'est pas suffisante pour affecter le taux d'inhibition du facteur IIa. En effet, l'inhibition du facteur IIa se fait selon un mécanisme de pontage dans lequel la chaîne d'héparine constitue un support privilégié pour l'AT et la thrombine qui peuvent ainsi interagir plus facilement l'une avec l'autre.

Dans ce cas, seules les chaînes d'héparine de plus de 18 sucres contenant à la fois un domaine T (pour la liaison de la thrombine) et un domaine A (pour la fixation de l'AT) permettent la formation de ce complexe ternaire [AT-thrombine-héparine].

La liaison héparine-thrombine se fait par un mécanisme dépendant des charges : il y a interaction entre des charges positives portées par la thrombine et les charges négatives du domaine T.

Enfin, un changement de conformation de l'AT permet un emprisonnement irréversible du facteur IIa et une libération de la chaîne d'héparine pouvant de nouveau agir avec une autre molécule d'AT et de thrombine.

Ainsi, par l'intermédiaire de l'AT, les chaînes actives d'héparines de longueur inférieure à 18 saccharides, permettent uniquement une inhibition du facteur Xa alors que les chaînes actives d'une longueur supérieure à 18 saccharides peuvent inhiber le facteur Xa et le facteur IIa [50, 52].

c. Classification et molécules d'héparine disponibles

En fonction de la structure chimique, l'action biologique, voie d'injection et mode de surveillance différent, les héparines sont classées en Héparines Non Fractionnées (HNF) (tableau 5) et Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) (tableau 4).

L'HNF : utilisée en clinique depuis 1937 dans le traitement et la prévention des maladies thromboemboliques. Elle est devenue le premier anticoagulant actif par voie veineuse, puis par voie sous-cutanée et il a permis aussi le développement extraordinaire de la chirurgie et de la circulation extracorporelle [53].

Les HBPM : nées dans les années 1975, elles ont connu un engouement croissant de la communauté médicale et une extension rapide de leurs indications, en raison de leur efficacité clinique, de leur facilité d'utilisation et de leur meilleur rapport bénéfice/tolérance. Elles ont ainsi progressivement remplacé l'HNF dans la plupart des indications [54].

Tableau 7 : les HNF commercialisées au Maroc [55, 56]

Voies d'administrations	DCI et nom commerciale	Forme de présentation
Voie intraveineuse	Héparine sodique (HEPARINE SODIQUELEURQUIN®) Laboratoires Léo/Cooper Maroc / Tableau A	Solution inj. IV par perfusion IV à 25 000UI/5 ml boîte de 10
Voie sous-cutanée	Héparine calcique (CALCIPARINE SOUS-CUTANEE®) Laboratoires Sanofi-Aventis/ Tableau A	-solution inj. SC à 12 500 UI/0,5 ml: ampoule, boîte de 2. -solution inj. SC à 25 000UI/ ml: ampoules, boîte de 2. -solution inj. SC à 5 000 UI/0,2 ml: seringues préremplies, boîte de 2.

Tableau 8 : les HBPM commercialisées au Maroc [55, 56]

DCI	Nom commerciale	Formes de présentations et voies d'administration
Enoxaparine sodique Laboratoire Sanofi-Aventis Tableau A	LOVENOX®	-sol inj. par voie SC à 6000 UI anti-Xa/0,6ml, boîtes de 2. -sol inj. par voie SC à 8000 UI anti-Xa/0,8 ml, boîtes de 2. -sol inj. par voie SC et IV à 2000 UI anti-Xa/0,2 ml, boîte de 6. -sol inj. Par voie SC et IV à 2000 UI anti-Xa/0,2 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC et IV à 30000 UI anti-Xa/3 ml, boîte de 1. -sol inj. Par voie SC et IV à 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC et IV à 4000 UI anti-Xa/0.4 ml, boîte de 6.
	CELENOX®	-sol inj. SC et IV à 15000 UI anti-Xa/1 ml, boîte de 10. -sol inj. SC et IV à 15000 UI anti-Xa/1 ml, boîte de 2.
Nadroparine calcique Laboratoire GSK Tableau A	FRAXIPARI®	-sol inj. par voie SC et IV à 2850UI anti-Xa/0,3 ml, boîte de 10. -sol inj. par voie SC et IV à 2850 UI anti-Xa/0,3 ml, boîte de 2. -sol inj. par voie SC et IV à 3800 UI anti-Xa/0,4ml, boîte de 10. -sol inj. Par voie SC et IV à 3800 UI anti- Xa/0,4ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC et IV à 5700 UI anti-Xa/0,6 ml, boîte de 2. -sol inj. par voie SC et IV à 7600 UI anti-Xa/0,8 ml, et à 9500 UI anti-Xa/ml, boîte de 2.
	FRAXODI®	-sol inj. par voie SC à 11400 UI anti-Xa/0,6ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC à 15200 UI anti-Xa/0,8 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC à 19000 UI anti-Xa/1ml, boîtes de 2.
Tinzaparine sodique Laboratoires Léo/Polymédic Tableau A	INNOHEP®	-sol inj. par voieSC à 10000 UI anti-Xa/0,5 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC à 14000 UI anti-Xa/0,7 ml, boîte de 2. -sol inj. par voie SC à 3500 UI anti-Xa/0,35 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC à 18000 UI anti-Xa/0,9 ml, boîtede 2. -sol inj. par voie SC à 2500 UI anti-Xa/0,25 ml, boîte de 2. -sol inj. Par voie SC à 4500 UI anti-Xa/0,45 ml, boîte de 2

2. Les Antivitamines K

a. Historique du traitement

Les AVK ont été découverts dans les années 1920 Aux Etats-Unis, suite à la survenue d'hémorragies spontanées décimant des troupeaux de bétail ayant consommé du trèfle doux avarié [57]. En 1940, Campbell Et Link ont identifié la substance responsable [58] : la 4-hydroxycoumarine, baptisée dicoumarol. Elle a été administrée pour la première fois chez l'humain en 1941, dans un but thérapeutique [59].

Le premier AVK de synthèse fut élaboré en 1948, lors de la mise au point d'un raticide provoquant des hémorragies intestinales aiguës fatales chez ces animaux : il s'agit de la warfarine [60]. Elle est administrée pour la première fois à l'humain en 1955 [61], et ce n'est qu'en 1974 que son mécanisme d'action sera élucidé, grâce aux travaux de Sténo et Al [62].

Après plus de 60 ans d'utilisation, il existe une dizaine de molécules disponibles, la warfarine constitue toujours le traitement anticoagulant de référence pour des pathologies fréquentes telles que la fibrillation auriculaire, les valvulopathies et les thromboses veineuses ainsi que lors des essais cliniques

b. Mécanisme d'action

Les AVK bloquent de façon indirecte la cascade de coagulation en entrant en compétition avec la vitamine K au niveau de l'hépatocyte. En effet, ils inhibent l'époxyde réductase, enzyme impliquée dans cycle d'oxydo-réduction de la vitamine K (figure 6), au préalable absorbée au niveau de la muqueuse intestinale, ces molécules préviennent la synthèse hépatique de certains facteurs pro-coagulants vitamine K-dépendants (II, VII, IX et X) [63].

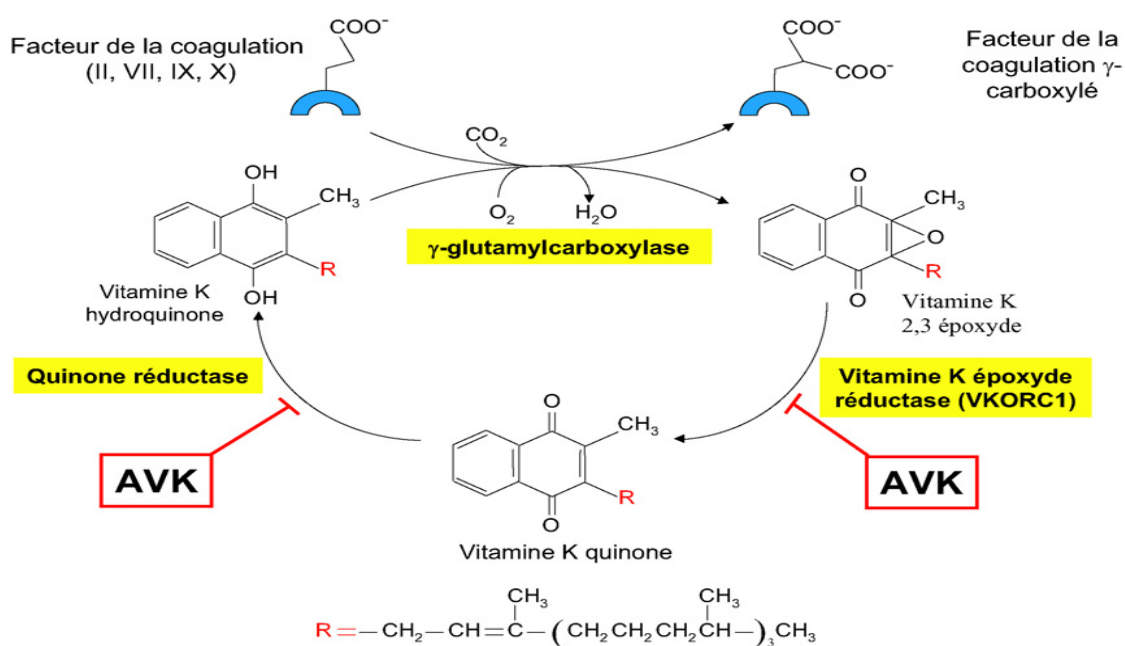


Figure 6 : Cycle de la vitamine K : rôle de VKORC1 et inhibition par les AVK [64]

c. Classification et molécules d'AVK disponibles

Les médicaments AVK commercialisés en France sous forme orale sont les coumariniques et les dérivés de l'indanedione [65] :

Les coumariniques regroupent l'acénocoumarol commercialisé sous le nom de Sintrom® et Minisintrom® et la warfarine commercialisée sous le nom de Coumadine®.

Un dérivé de l'indanedione, la fluindione, est commercialisé sous le nom de Previscan®.

Au Maroc, l'acénocoumarole est la seule molécule d'AVK présente sous le nom de Sintrom® 4mg.

Tableau 9 : Les AVK disponibles sur le marché [55, 66]

Famille pharmacologique	DCI	Nom commercial	Forme de présentation	Disponible au Maroc
Coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom® 4mg	quadrisécable	Oui
		Minisintrom® 1mg	sécable	Non
	Warfarine	Coumadine® 5mg	sécable	Non
		Coumadine® 2mg	sécable	Non
Indanedione	Fluindione	Previscan® 20mg	quadrisécable	Non

B. Les nouveaux traitements anticoagulants : Les AOD

a. Historique du traitement

Ces dernières années, les chercheurs et les industries pharmaceutiques étudient très activement des alternatives aux AVK avec des caractéristiques spécifiques, à la recherche d'un « anticoagulant idéal » face aux réels problèmes de santé publique posés par les anticoagulants actuellement disponibles. Pour cela, différentes étapes de la cascade de la coagulation ont été ciblées, en se concentrant sur deux maillons les plus stratégiques : le facteur X et la thrombine. Finalement deux nouvelles classes d'anticoagulants sont apparues appelées d'abord nouveaux anticoagulants oraux (NACO) avant de changer leur appellation en anticoagulants oraux directes (AOD) [67].

La première molécule commercialisée est la ximelagatran : inhibiteur direct de la thrombine utilisé par voie orale. Elle a été mise sur le marché en Mai 2004 dans l'Union Européenne, et commercialisée en France en juillet 2005 [68], prescrite principalement dans la prévention des thromboses veineuses après chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou), pour une durée de 11 jours, suite à l'essai EXPRESS en 2003 [69].

D'autres essais semblaient prometteurs, dont l'essai THRIVE [70], qui étudiait l'efficacité et la sécurité du ximelagatran versus enoxaparine puis warfarine, dans la prévention de la MTEV récurrente. L'essai SPORTIF III [71] qui en 2003, montrait une non-infériorité du ximelagatran versus warfarine dans la prévention de l'AVC et dans la FA non valvulaire, avec une diminution du risque hémorragique global.

Cependant, au cours d'un essai clinique évaluant un traitement prolongé par ximelagatran jusqu'à 35 jours dans la prévention de la MTEV post opératoire, conformément aux recommandations CHEST 2004, un cas d'hépatite grave est survenu chez un patient 3 Semaines après l'arrêt du traitement [72].

Le Ximelagatran a été retiré par la suite du marché le 23 février 2006. Mais celle-ci a permis d'aider le développement des molécules avec un rapport bénéfice/risque plus satisfaisant : le Dabigatran, la molécule la plus avancée des AOD, a été la première à avoir été commercialisée en juillet 2008, suivie par la Rivaroxaban en janvier 2009, en suit l'Apixaban récemment apparu sur le marché en janvier 2012 [73].

b. Mécanisme d'action

Contrairement aux anticoagulants d'ancienne génération (les héparines et les AVK), les AOD inhibent de façon spécifique et directe les facteurs de la coagulation activés. Deux cibles font l'objet d'une inhibition : la thrombine (facteur IIa) et le facteur X activé.

La thrombine constitue l'enzyme clé de la coagulation puisque c'est elle qui transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Son inhibition fait l'objet d'un mécanisme d'action employé par le Dabigatran qui est le seul actif par voie orale.

Le facteur Xa occupe aussi une place importante dans le système de coagulation, car il permet d'activer la prothrombine en thrombine. L'inhibition de ce facteur constitue une cible de choix pour les médicaments anticoagulants. Le Rivaroxaban, l'Apixaban et l'Edoxaban sont les premiers inhibiteurs directs et sélectifs du facteur Xa actifs par voie orale et sans activité sur la thrombine [74].

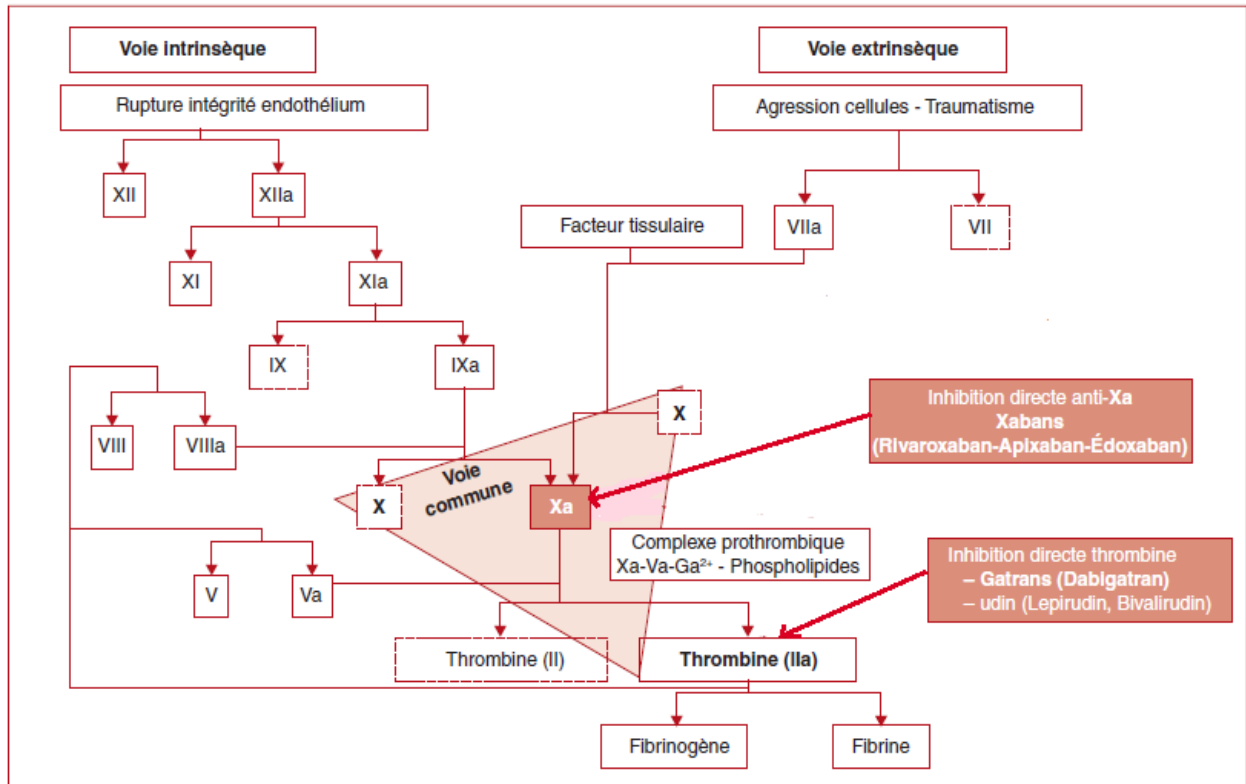


Figure 7 : Mécanisme d'action des anticoagulants oraux directs [75]

c. Classification et molécules d'AOD disponibles

La dénomination des AOD fait référence à leur mécanisme d'action :

Les gatrans : dabigatran, ximélagatran (retiré en 2006 en raison de son hépatotoxicité), sont des inhibiteurs directs de la thrombine libre ou liée au thrombus.

Les xabans : apixaban, rivaroxaban, edoxaban et betrixaban, sont des inhibiteurs directs réversibles et sélectifs du facteur Xa.

Tableau 10 : Les AOD disponibles en France [73]

Famille pharmacologique	DCI	Nom commercial	Forme galénique	Date de commercialisation
Inhibiteurs directs du facteur X activé (Xa)	Rivaroxaban (bayer)	Xarelto®10mg	comprimé	2009
		Xarelto®15mg	comprimé	
		Xarelto®20mg	Comprimé	
	Apixaban (pfizer)	Equilis® 2,5mg	comprimé	2012
Inhibiteur direct de thrombine (IIa)	Dabigastran (Bohringer)	Pradaxa® 75 mg	Gélule	2008

Tableau 11 : Les AOD disponibles au Maroc (d'après la Direction de Médicament et de la Pharmacie Rabat)

Famille pharmaceutique	DCI	Nom commercial
Inibiteur direct du facteur X activé (Xa)	Rivaroxaban	Xarelto®10mg Cp Pelliculé Boite de 10
		Xarelto®10mg Cp Pelliculé Boite de 100
		Xarelto®10mg Cp Pelliculé Boite de 5
		Xarelto®15mg Cp Pelliculé Boite de 14
		Xarelto®15mg Cp Pelliculé Boite de 42
		Xarelto®20mg Cp Pelliculé Boite de 14
		Xarelto®20mg Cp Pelliculé Boite de 28

Partie 2 : Apport des AOD versus AVK



I. Apport pharmacologique des anticoagulants oraux directs

1. Pharmacodynamie

Contrairement aux AVK, qui bloquent plusieurs étapes de la coagulation en réduisant la synthèse des facteurs vitamine K-dépendants, les AOD inhibent directement une seule étape dans la cascade de la coagulation. La thrombine et le facteur Xa représentent les cibles directes de ces médicaments, les positions occupées par ces deux facteurs sont très stratégiques au niveau de la cascade de la coagulation, ce qui leur rend plus forts et plus rapides au niveau de leur réponse.

Ainsi, les AOD permettent une inhibition directe, sans l'intermédiaire de l'antithrombine, du facteur Xa ou du facteur IIa. Par ailleurs, ils n'interagissent pas avec le facteur 4 plaquettaire et n'induisent donc pas de thrombopénie d'origine immune [76].

2. Pharmacocinétique

Les éléments essentiels de la pharmacocinétique des AVK, nous retrouvons une lipophilie importante entraînant une forte liaison aux protéines plasmatiques, seul 2% qui se retrouve sous forme libre, et c'est cette fraction qui est active sur le plan pharmacologique. Celle-ci passe par un métabolisme hépatique important dont les biotransformations sont tous sous la dépendance du système enzymatique de la famille des cytochromes P450 (CYP2C9, 1A2, 3A4, C19) [77]. Secondairement la forme liée à l'albumine va s'en dissocier et devenir active, ce qui explique en partie l'effet prolongé des AVK (les demi-vies des deux molécules AVK, warfarine et fluindione, sont variables entre 8 à 40 heures), l'arrivée à un équilibre du traitement prend donc plusieurs jours [78].

L'élimination des AVK s'effectue après conjugaison par des mono-oxydases hépatiques, puis excrétion au niveau rénal et hépatique.

Les AOD se caractérisent par une pharmacocinétique dépendante des transporteurs et du métabolisme hépatique [79, 80]. Ils sont tous directement actifs après absorption sauf le dabigatran qui se présente sous forme d'une prodrogue nommée dabigatran étexilate rapidement hydrolysée en molécule active, leurs biodisponibilité est variable de 7 % pour le dabigatran à 80-100 % pour le rivaroxaban, elle est sous le contrôle de transporteurs membranaires [81].

L'effet anticoagulant des AOD est proportionnel à leur concentration plasmatique (figure 8), cette dernière évolue entre deux prises (figure 9) d'un maxima (C_{max}) après la prise orale à un minima (C_{min}) avant la prise suivante (tableau 9). L'amplitude varie suivant l'absorption digestive et la clairance rénale [82].

Tableau 12 : concentrations plasmatiques (ng/mL) usuelles, maximales (2–4 h après la prise) et résiduelles (12–24 h après la prise suivant le rythme d'administration) des AOD administrés aux doses pleines [83]

	C _{max}	C _{res}	
	2-4 h	12 h	24 h
Rivaroxaban (20 mg od)	290 (22-535)		32 (6-239)
Dabigatran (150 mg bid)	175 (117-275)	91 (61-143)	
Apixaban (5 mg bid)		107 (57-203)	

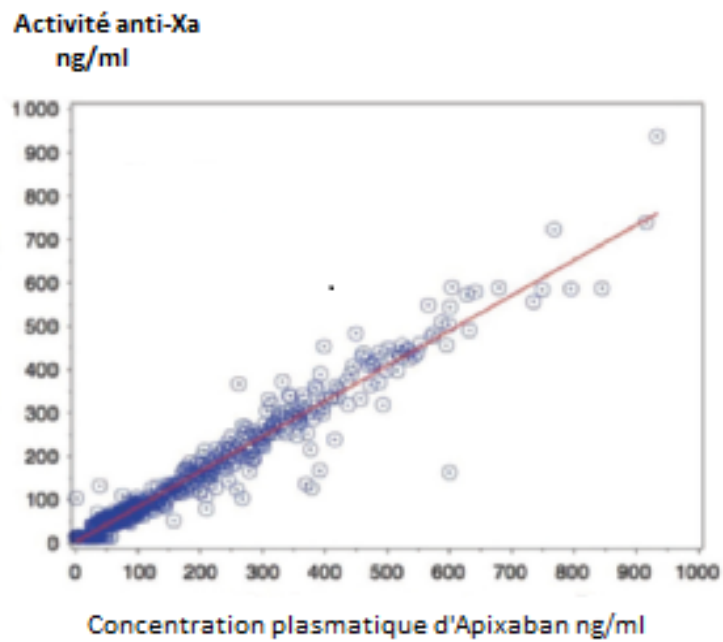


Figure 8 : Mesure de l'activité anticoagulante d'apixaban en fonction de sa concentration plasmatique [84]

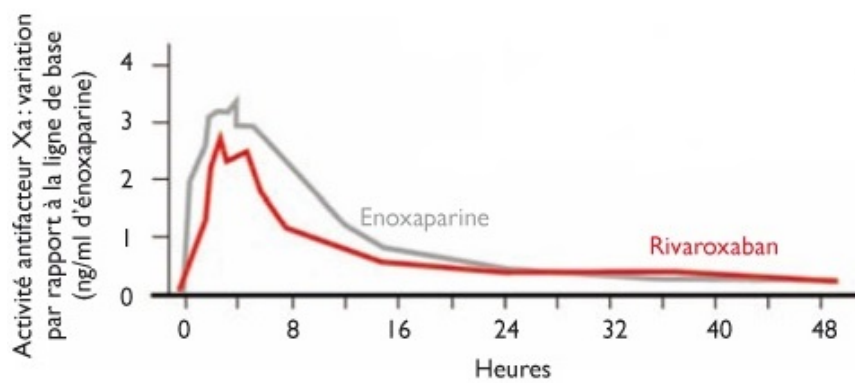


Figure 9: Evolution de la concentration plasmatique d'Enoxaparine et Rivaroxaban [85]

Contrairement au dabigatran qui est métabolisé partiellement au niveau hépatique (20 %) sous l'action de l'UDP-glucosyltransferase (UGT), le rivaroxaban et l'apixaban subissent une dégradation métabolique plus importante (50% à 70%) par le CYP3A4/3A5. Le rivaroxaban est aussi métabolisé par le CYP2J2 [81]. Ce métabolisme hépatique ne constitue pas une voie d'élimination exclusive comme pour les AVK. L'élimination se fait majoritairement sous forme active pour le dabigatran et sous forme mixte pour le rivaroxaban et apixaban [86].

Tous les AOD sont des substrats de la glycoprotéine P (p-gp). Cette glycoprotéine membranaire appartient à la famille des transporteurs ATP-binding cassette, protéine d'efflux limitant le passage transmembranaire de nombreux médicaments. Nous la retrouvons au niveau intestinal, en particulier, où elle limite l'absorption du dabigatran etexilate, elle est présente aussi au niveau du rein où elle joue un rôle dans l'élimination du rivaroxaban et de l'apixaban.

La principale amélioration pharmacocinétique apportée par ces nouveaux médicaments est leur capacité d'agir avec un délai d'action rapide et leurs demi-vies courtes. Les demi-vies des AOD sont de 7 à 17 heures en moyenne, contre 38 à 42 heures pour la warfarine. Lors d'un arrêt du traitement, les effets des AOD vont donc être plus rapidement dissipés par rapport à la warfarine. Cette caractéristique peut être un avantage en cas d'intervention chirurgicale urgente, car après un arrêt de la warfarine, il faut quatre à cinq jours pour que les effets anticoagulants disparaissent, délai nécessaire à la synthèse des facteurs vitamine K-dépendants. Par ailleurs, leur délai d'action rapide évite souvent un traitement héparinique préalable [87].

Nous marquons aussi que la pharmacocinétique des AOD est plus linéaire que celle des AVK, en effet, les AOD sont mis en avant grâce à une pharmacocinétique dite prévisible, par conséquent ces anticoagulants ont une meilleure stabilité métabolique et ne nécessitant pas d'adaptation posologique.

Tableau 13 : pharmacocinétique des anticoagulants oraux [88]

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxabon	Dabigatran	AVK
Cible	Anti-Xa Réversible	Anti-Xa Réversible	Anti-Xa Réversible	Anti-IIa direct Réversible	Inibition de la synthèse des facteurs vit K dépendant
Prodrogue	Non	Non	Non	Oui (étexilate)	Non
Schéma d'administration	1-2 fois/j	2 fois/j	1 fois/j	1-2 fois/j	1 fois/j
Biodisponibilité	80 %	50 %	> 50 %	6-7 %	100 %
Temps au pic d'effet	2-4 h	1-3 h	1-2 h	0,5-2 h	4-5 j
Demi-vie	5-11 h augmente avec l'âge (11-13 h) et l'insuffisance rénale	8 -15 h augmente avec l'âge	5-11 h	12-17 h augmente avec l'insuffisance rénale (23-35 h)	Acénocoumarol (9 h) Fluindione (31 h) Warfarine (36-42 h) Phenprocoumon (5,5 j)
Voie d'élimination rénale	33 % sous forme inchangée et 33% sous forme de métabolites inactifs	25 % (sous forme inchangée)	35 %	> 85 % (sous forme inchangé)	Non métabolisme et élimination hépatique (CYP 1A2, 2C9, 2C19, 3A4)
Interaction P-glycoprotéine	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Interaction Cytochrome	Oui (3A4, 2J2)	Oui (3A4-5)	Oui (3A4-5)	À préciser	Oui

3. Indications

La première indication des AOD ayant obtenu l'AMM était la prévention de la MTEV dans les suites d'une chirurgie de mise en place d'une prothèse totale de hanche ou de genou. Les AOD sont tous efficaces dans cette indication avec un effet équivalent à celui des AVK [65].

Dans le traitement curatif d'une phlébite constituée, le rivaroxaban [89] et l'apixaban [90] ont été testés avec succès. Pour l'embolie pulmonaire, seule le rivaroxaban a été testé et peut-être utilisé dans cette indication [91].

En cas de fibrillation auriculaire non valvulaire, les trois molécules AOD se sont révélées aussi efficaces que les AVK, avec un risque hémorragique équivalent ou inférieur. S'il existe une valvulopathie mitrale (insuffisance ou rétrécissement), l'emploi de ces molécules n'est pas recommandé car elles n'ont pas été testées dans ces indications. En cas de cardioversion programmée, seule le dabigatran a été testé [92].

La haute autorité de santé (HAS) précise néanmoins que les AVK restent les anticoagulants de référence dans la FA et que les AOD sont des alternatives, leurs prescription dans cette indication est limitée aux cas des patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte, et chez les patients pour lesquels les AVK sont contre indiqués ou mal tolérés [93].

La présence d'une valve artificielle mécanique ne constitue pas une indication à ces molécules. Seul le dabigatran a été testé avec des résultats inférieurs à ceux des AVK [94].

Tableau 14 : Indication des anticoagulants oraux [65]

Famille	DCI	Nom commercial		Indications
AVK	Acénocoumarol	Sintrom	4 mg	-Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires. -Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, en relais de l'héparine. -Traitement des TVP et de l'EP ainsi que la prévention de leurs récides, en relais de l'héparine.
		Minisintrom	1 mg	
	Warfarine	Coumadine	2 mg	
		Coumadine	5 mg	
	Fluindione	Previscan	20 mg	
AOD	Dabigatran	Pradaxa	220 mg	-Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou).
	Rivaroxaban	Xarelto	10 mg	
	Apixaban	Eliquis	2,5 mg	
	Dabigatran	Pradaxa	110mg 150 mg	-Prévention des AVC et des embolies systémiques chez des adultes atteints de FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque.
	Rivaroxaban	Xarelto	15 mg 20 mg	
	Apixaban	Eliquis	2,5 mg 5 mg	
	Rivaroxaban	Xarelto	15 mg 20 mg	-Traitement des TVP et des embolies EP et prévention des récides sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.
	Rivaroxaban	Xarelto	2.5mg	-Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine : prévention des événements athérothrombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques.

4. Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi

L'utilisation des AVK est déconseillée dans tous les contextes à risque hémorragique (maladie hémorragique, troubles de la coagulation, troubles de l'hémostase, ulcère gastroduodénal, hypertension artérielle non contrôlée). Les AOD sont strictement contre indiqués dans ces cas.

En cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, plusieurs attitudes sont possibles, elles doivent être discutées en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique lié en particulier au type de la chirurgie [95].

La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. C'est un acte invasif qui justifie l'arrêt du traitement anticoagulant par voie orale avec un relais si nécessaire par une héparine.

Au cours d'un traitement anticoagulant, les injections intra musculaires sont à éviter en raison du risque d'hématome.

L'élimination du dabigatran est essentiellement rénale (80%), à 35 % pour le rivaroxaban, et à 25% pour l'apixaban. Toutes ces molécules sont contreindiquées en présence d'une insuffisance rénale sévère. En cas d'une insuffisance rénale modérée, le dabigatran est contre-indiqué en cas d'une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, le rivaroxaban et l'apixaban peuvent être administrés pour des clairances de la créatinine plus inférieures allant jusqu'à 15 ml/min. En dessous de cette limite ils ne sont plus recommandés. Une vigilance accrue est recommandée en cas d'insuffisance rénale lors d'un traitement par des AVK, et déconseillée si l'insuffisance rénale est sévère [96, 97].

L'insuffisance hépatique sévère est une contre indication absolue pour tous les anticoagulants oraux. En effet leur métabolisme est principalement hépatique. Par ailleurs l'insuffisance hépatique est à l'origine d'une hypoalbuminémie par défaut de synthèse qui peut majorer la fraction libre plasmatique des AVK [98-100].

Tous les anticoagulants oraux sont des médicaments tératogènes : l'utilisation des AVK chez la femme enceinte ne doit être envisagée qu'exceptionnellement lorsque l'héparine ne peut pas être employée. L'apixaban est à éviter même si les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. En revanche le rivaroxaban est contre-indiqué et le dabigatran ne peut être utilisé qu'en cas de nécessité absolue [101].

Tous les AOD et la fluindione sont contre-indiqués en cas d'allaitement. L'allaitement n'est possible sous traitement anticoagulant que par la warfarine ou coumadine, cependant si l'allaitement est exclusif, un apport en vitamine K1 est recommandé aux doses usuelles.

L'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeure limitée : l'apixaban et le rivaroxaban sont déconseillés, le dabigatran est contrindiqué chez l'enfant de moins de 6 ans et demande des précautions d'emploi au-delà de cet âge. Pour le nouveau-né et le nourrisson, les AVK sont à éviter autant que possible avant l'âge d'un mois, l'apixaban et le dabigatran sont contre-indiqués et le rivaroxaban déconseillé [102].

Enfin, en cas d'hypersensibilité aux anticoagulants oraux, l'usage est naturellement contre-indiqué.

Tableau 15: Contres indications des anticoagulants oraux

Molécule/Contre-indication	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Hypersensibilité [102]	CI	CI	CI	CI
Insuffisance hépatique sévère [98-100]	CI	CI	CI	CI
Insuffisance rénale Sévère [96, 97]	✓	Clairance selon Cockroft<30ml/mn	Clairance selon Cockroft <15ml/mn	Clairance selon Cockroft <30ml/mn
Saignement évolutif cliniquement significatif [95]	CI	CI	CI	CI
Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur [95]	déconseillé	CI	Déconseillé	Déconseillé
Porteurs de prothèse valvulaire cardiaque [95]	✓	CI	CI	CI
Antécédents de TIH	✓	CI	✓	✓
Grossesse/ Allaitement [101]	CI	Avec prudence	CI	CI

5. Effets secondaires des traitements anticoagulants oraux

Le risque commun pour tous les anticoagulants oraux est le risque hémorragique. Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (annexe 2) afin de minimiser ce risque. Dans la plupart des cas, le saignement est sans danger : des saignements mineurs, tels qu'une ecchymose ou un petit saignement de nez peuvent se produire, mais nous remarquons qu'environ 1 à 2 % des personnes sous anticoagulant présentent des épisodes hémorragiques plus graves pouvant nécessiter une transfusion sanguine et l'interruption du traitement anticoagulant. L'effet secondaire hémorragique le plus grave associé à un médicament anticoagulant est l'hémorragie cérébrale ou hémorragie intracrânienne [103].

Le risque hémorragique est plus important lors d'un traitement par AVK, ce risque augmente avec l'intensité de l'anti-coagulation et la durée du traitement. Ces hémorragies sont aussi favorisées par la présence de lésions sous-jacentes susceptibles de saigner (cancers digestifs, ulcère gastroduodéal), et par des interactions médicamenteuses ou des associations alimentaires qui majorant l'effet des AVK. Nous avons remarqué que pour 17 000 hospitalisations par an, 5 000 décès étaient liés à des complications iatrogènes de ces traitements [103].

Concernant les AOD, les seules données actuellement disponibles sont issues des études de phase III. Les résultats sont assez hétérogènes selon les molécules et les indications :

Le dabigatran utilisé aux doses recommandées selon l'indication ne serait pas impliqué de façon significative dans des accidents hémorragiques (150mg 2x/jour ne présente pas un réel risque hémorragique contrairement pour le dabigatran 110 mg 2x/jour qui augmente ce dernier (étude RE-LY). Concernant le risque préopératoires, les investigateurs RE-LY ont conclu que le risque de saignements périopératoires, même dans la chirurgie urgente, est similaire entre le dabigatran et la warfarine, avec une facilité d'arrêt pour le dabigatran [104]. Dans la prévention de la MTEV lors de pathologies médicales aiguës, une augmentation significative du risque hémorragique a été mise en évidence (étude MAGELLAN, annexe 3) [105].

Le rivaroxaban serait pourvoyeur de moins d'événements hémorragiques aux posologies utilisées dans le traitement de la MTEV [106, 107] et dans la prévention d'un AVC lors de la FA non valvulaire (ROCKET-AF) [108]. En effet, les hémorragies intracrâniennes étaient significativement diminuées comparativement à la warfarine. Alors que les hémorragies digestives étaient significativement majorées (risque relatif 1,47 [p=0,0008]), cet effet a été principalement observé chez les patients âgés de plus de 75 ans (Annexe 4).

L'étude ARISTOTLE [109] démontre que l'apixaban entraîne significativement moins d'hémorragies que la warfarine dans l'indication de la prévention de l'AVC dans la FA non valvulaire, mais aucune différence significative n'est relatée en prévention de la MTEV post chirurgicale orthopédique. Néanmoins un risque de saignement majoré a été démontré dans les essais d'APPRAISE [110] dans le traitement du SCA [111] et dans la prévention de la MTEV lors d'une pathologie médicale aiguë (Annexe 4).

D'autres effets indésirables sont remarqués lors d'un traitement par les anticoagulants oraux et qui ne peuvent pas être négligés dans notre comparaison, ils sont spécifiques à chaque molécule :

Les AVK sont à l'origine des manifestations immuno-allergiques, notamment avec la fluindione (cytopénies, néphrites et manifestations dermatologiques notamment). Quelques cas d'atteintes hépatiques à type de cholestase ou d'hépatite ont été décrits, ainsi que des cas de pancréatite aiguë [112].

Concernant les AOD, le second majeur effet indésirable commun pour toutes les molécules est les réactions d'hypersensibilité, elles peuvent se manifester par des réactions cutanées (urticaire, prurit), respiratoires (bronchospasmes, asthme) et œdème de Quincke. Les réactions allergiques ont été observées chez un patient sur 100 à un patient sur 1000 au cours des essais cliniques. Les cas d'œdème de Quincke sont anecdotiques, ils ont été observés après la mise sur le marché des molécules.

Les AOD peuvent également entraîner des troubles gastro-intestinaux (constipation, diarrhée, douleur abdominale, nausées...) de manière relativement fréquente (1 patient sur 10 à 1 patient sur 100). Ils induisent aussi des élévations des transaminases, et de manière moins fréquente de la bilirubinémie et des autres enzymes hépatiques. Néanmoins, les véritables atteintes hépatiques sont peu fréquentes [113].

Nous indiquons également que le rivaroxaban et le dabigatran entraînent une élévation fréquente de la créatinine plasmatique et de l'urée plasmatique, et le rivaroxaban a été à l'origine de tachycardie chez 1 à 10 % des patients inclus dans les essais de phase III qui ont évalué sa tolérance [113].

En générale, la balance bénéfice/risque des AOD reste positive par rapport aux AVK selon la déclaration de l'Agence Européenne du médicament, mais nous manquerons des résultats de pharmacovigilance afin de pouvoir comparer les AOD aux AVK en situation clinique réelle.

Tableau 16 : Effets secondaires des anticoagulants oraux

Molécules	Effets indiscernables hématologiques	Effets indiscernables non hématologiques
AVK [77]	- Complications thromboemboliques en cas d'un sous-dosage - Saignements symptomatique : intracrânien, intrarachidien, intraoculaire, retro-péritonéal, intra-articulaire, péricardique ou intramusculaire - Saignements asymptomatiques responsables d'une baisse d'hémoglobine	- Réactions immuno-allergiques, plus fréquentes avec les dérivés de l'indanedione qu'avec les dérivés coumariniques : fièvre, hyper éosinophilie, un œdème de Quincke, prurit, urticaire, toxidermie, vascularite, cytopénie... - Atteintes de la peau et des tissus sous cutanés avec de rares cas d'alopécie, de nécroses cutanées pouvant être liées à un déficit congénital en protéine C ou son cofacteur protéine S. - Diarrhée - Affections musculo-squelettiques avec de rares cas d'arthralgies
Dabigatran [114, 115]	- Saignements : épistaxis, hémorragie cutanée, gastro-intestinale et hématurie - Anémie : diminution d'hémoglobine - Thrombopénie	- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, diarrhées, nausées et dyspepsie - Anomalie de la fonction hépatique (mais avec peu de mouvement des ALAT et ASAT) - Syndrome coronarien aigu - Hypersensibilité - Infarctus du myocarde (rare)
Rivaroxaban [116, 117]	- Saignements : épistaxis, hématomes, hémorragie oculaire, hémorragie gastro-intestinale (gingivorragie, rectorragie), hématurie et ménorragie -Hémorragie post opératoire - Anémie	- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, constipation, dyspepsie - Atteinte hépatique : augmentation des transaminases - Affections du système nerveux : sensations vertigineuses et céphalées - prurit/éruption cutanée peu fréquent
Apixaban [118]	-Saignements : épistaxis, hématomes, hémorragie oculaire, hémorragie gastro-intestinale (gingivorragie et rectorragie), hématurie et ménorragie - Anémie	- Affections gastro-intestinales : nausées

6. Interactions médicamenteuses

Les AVK constituent à eux seuls un catalogue d'interactions impressionnant. Plus de 70 interactions médicamenteuses sont répertoriées dans le guide des interactions médicamenteuses de l'ANSM [119]. Il existe des médicaments qui potentialisent leurs effets et d'autres qui les inhibent. Les plus dangereux sont ceux qui déplacent la liaison de l'AVK à l'albumine car ils augmentent brutalement le taux de la forme active. Les interactions avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les dérivés de l'acide aminosalicylique sont à prendre en compte également, du fait de la potentialisation du risque hémorragique en lien avec l'inhibition des fonctions plaquettaires. C'est pourquoi, toute introduction, modification de posologie ou arrêt d'un autre traitement doit se faire contrôler par l'INR 3 à 4 jour après.

Les AOD présentent eux aussi des interactions importantes avec d'autres médicaments. Ils sont tous des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), protéine d'efflux limitant le passage transmembranaire des médicaments. Ils sont aussi (sauf le dabigatran) métabolisés par l'iso-enzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Ce double mécanisme explique ainsi les risques de surdosage avec les médicaments inhibiteurs de la P-gp et/ou du CYP 3A4 et qui majorent par la suite leurs concentration plasmatique exprimé par l'augmentent de l'effet anticoagulant.

A l'inverse, les inducteurs du CYP 3A4 peuvent augmenter le métabolisme du rivaroxaban ou de l'apixaban, diminuer leurs effets et faire donc courir un risque thrombotique [120] (annexe 6).

En comparaison aux AVK, la liste des interactions médicamenteuses avec les AOD est fortement réduite mais ne disparaît pas. Certains traitements concomitants sont réellement susceptibles de moduler l'effet de ces médicaments et certaines associations sont à éviter. Par ailleurs, il existe des interactions médicamenteuses communes à tous les anticoagulants : avec l'aspirine, les AINS, les glucocorticoïdes, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Ces interactions entraînent toutes une majoration du risque hémorragique [121].

Tableau 17 : Interactions médicamenteuses avec les AVK [119]

Potentialisation des AVK	Inhibition des AVK
-Tétracycline, Céphalosporine, pénicilline, Néomycine -Quinine, Huile de paraffine -Métronidazole, kétoconazole, Miconazole, -Sulfamides AINS, Aspirine -Sulfamides hypoglycémiant -Acide tiénillique, Clofibrate -Antidépresseurs tricycliques -Chlorpromazine, Tolbutamine, Allopurinol, Chloramphénicol -Hormones thyroïdiens (thyroïdiens) -Amiodarone	-Barbiturique, Antiépileptiques -Rifampicine, Cholestyramine -Pansements gastro-intestinaux -Oestrogènes et contraceptifs oraux oestroprogestatifs

Tableau 18 : Interactions médicamenteuses avec les AOD [120]

Medicaments AOD	Risque Hémorragique	Risque Thrombotique
Rivaroxaban et Apixaban	Inhibiteurs du CYP3A4 : Azoles Ritonavir Clarithromycine Cimetidine Jus de Pamplemousse	-Inducteurs de la P-gp : Rifampicine Millepertuis -Anticonvulsivants inducteurs du CYP3A4 : Phénytoïne Phénobarbital Carbamazépine
Dabigatran	Inhibiteurs de la P-gp - Antimycotiques : Ketoconazole / Itraconazole -Immunosuppresseurs : Ciclosporine / Tacrolimus -Anti-arythmiques : Amiodarone / Verapamil / Quinidine / Dronedarone	-Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : Phénytoïne Phénobarbital Carbamazépine -Inducteurs de la P-gp : Rifampicine Millepertuis

7. Interactions alimentaires et habitudes toxiques

L'effet des AVK résulte d'un équilibre entre la vitamine K et l'AVK. Tout facteur susceptible de modifier le cycle normal de la vitamine K, ou la modification de son apport, ou encore une consommation irrégulière peut interférer sur l'efficacité de ces médicaments. En effet, un régime stabilisé en vitamine K, apportant 20 - 40 µg/j, restaure un équilibre chez les patients auparavant déséquilibrés sous AVK. Par ailleurs, des apports en Vitamine K supérieurs à 250 µg/j induisent une résistance relative aux AVK avec la nécessité d'une posologie plus importante pour maintenir un INR thérapeutique. Il ne s'agit donc pas de supprimer tout apport alimentaire de la vitamine K alimentaire, mais plutôt recevoir une éducation encourageant un apport en vitamine K régulier et stable au quotidien, permettant aux patients de faciliter leurs choix alimentaires et d'obtenir un meilleur équilibre de leurs traitements.

Nous indiquons aussi que le tabac est un inducteur enzymatique du CYP1A2 impliqué dans le métabolisme des AVK. Sa consommation peut donc diminuer l'exposition et donc l'effet anticoagulant chez les patients [122].

Nous concluons alors que l'alimentation et le tabac sont des éléments à prendre en compte dans l'instauration d'un traitement par AVK suite à leurs interactions avec son mécanisme d'action de ces médicaments. Tandis qu'aucune modification de cette nature n'est attendue avec les AOD se qui compte comme avantage pour ces nouvelles molécules [86].

Tableau 19 : Principaux aliments ayant une interaction avec les AVK [123]

Potentialisation d'effet	
Très probable	Alcool, huile de poisson, mangue
Probable	Pamplemousse
Inhibition d'effet	
Très probable	Abats, avocats, brocolis, carottes, choucroute, Choux, choux fleurs, choux de Bruxelles, Epinards, fenouil, foie, laitue, tomates.
Probable	Lait de soja
Possible	Sushi contenant des algues

8. Pharmacogénie

Le polymorphisme génétique correspond à des variations génétiques au niveau de la réponse au traitement, celles-ci sont relativement fréquentes dans la population (> 1 %) et peut entraîner un phénotype modifié au niveau de la réponse au traitement. Ce polymorphisme peut affecter des protéines impliquées dans la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie des médicaments. Ces

dernières années, des avancées majeures ont été faites dans la connaissance des mutations ayant des conséquences sur les propriétés pharmacologiques des AVK, le polymorphisme du gène codant pour le CYP2C9 (métabolisme) et le gène de VKORC1 (cible des AVK) ont démontré un rôle majeur dans leurs variabilités. Ces deux polymorphismes associés à l'âge et au sexe des patients expliquent près de 60 % de la variabilité des AVK [122, 124]. Aujourd'hui grâce aux résultats apportés par un génotypage. Nous pouvons adapter les traitements selon des algorithmes disponibles librement sur le web (warfarindosing.org).

Pour les AOD, la variabilité d'origine génétique fait actuellement l'objet des recherches, peu de données sont encore disponibles. Nous savons pour le moment que le transporteur p-gp est un sujet des variations alléliques, ces variations peuvent modifier la pharmacocinétique de certains médicaments qui sont des substrats pour ce transporteur (comme par exemple la digoxine), mais aucune modification d'effet des AOD n'est encore prouvée. Plus récemment, un polymorphisme de la carboxyestérase 1 (CES1), enzyme impliquée dans la biotransformation du dabigatran étxilate en dabigatran, a été relié à une sous-exposition, se traduisant au niveau clinique par fréquence moindre des événements hémorragiques [125].

9. Pharmacoeconomie

Le coût brut des comprimés de fluindione, qui est l'AVK le plus prescrit en France, est de 3,85€ la boîte de 30 comprimés de 20mg. La dose couramment utilisée étant de 1 comprimé de 20mg /jour, un patient donc consommera 365 comprimés par an pour un coût annuel de 46,80€ [126].

Cependant, au coût des comprimés, il faut ajouter le coût des contrôles mensuels d'INR qui sont facturés de 14,04€ pour un prélèvement INR effectué au laboratoire, et 18,84€ pour le prélèvement INR à domicile. Annuellement, le coût de la vérification INR est donc de 168,48€ au laboratoire et de 226,08€ à domicile pour un patient bien équilibré et contrôlé une fois par mois [126].

Le coût annuel d'un traitement par fluindione représente pour un patient valide et bien équilibré un total de $46,80 + 168,48 = 215,28\text{€}$ par an. Pour un patient présentant des difficultés de déplacement il représente $46,80 + 226,08 = 272,88\text{€}$. Pour un patient présentant des difficultés de déplacement avec un équilibre INR difficile, nécessitant le dosage de l'INR plus fréquemment (par exemple 3 fois par mois) représente $46,80 + (18,84 \times 3 \times 12) = 725,04\text{€}$ par an [126].

La prise de dabigatran dans l'indication de prévention de l'AVC et de l'embolie systémique dans le cadre d'une arythmie cardiaque par fibrillation atriale non valvulaire nécessite la prise de deux comprimés de 150mg/jour, hors situations particulières. La boîte de 60 comprimés de 150mg, soit la quantité suffisante pour un mois coûte actuellement 75,78€, le prix annuel d'un tel traitement sera de 985,14€ [127].

La prise de rivaroxaban dans l'indication du traitement de la MTEV nécessitera la prise de deux comprimés de 15mg/jour pendant une durée de 21 jours puis un comprimé de 20mg pendant le reste de la durée de traitement. Les 21 premiers jours couteront 104,37€, et 22,8€ pour 9 jours suivants. Ceci équivaut à un coût de $104,37 + 22,82 = 127,19\text{€}$ le premier mois et de 76,09 € dès le deuxième mois. Le coût annuel d'un tel traitement sera donc de $127,19 + (76,09 \times 11) = 964,18\text{€}$ la première année [127].

La différence de prix annuel entre les AVK et les AOD chez un patient valide est de $985,14 - 215,28 = 733,86$ € si le traitement AVK est équilibré, donc un surcoût pour le traitement par AOD. La différence de coût pour un patient présentant des difficultés de déplacement et de prise des traitements avec un équilibre INR difficile, nécessitant le dosage de l'INR à plus d'une reprise par mois (par exemple 3 fois par mois en moyenne) est de $985,14 - 725,04 = 260,10$ €, donc un surcoût Pour le traitement par AOD.

Il faut toutefois se souvenir du coût annuel d'un traitement par enoxaparine qui est de 9753,53€ pour un patient de 60kg. Ceci représente un surcoût de 10 fois le coût des AOD, tout en sachant que ce traitement n'est utilisé au long cours que dans des exceptionnelles situations [127].

Nous constatons donc un coût du traitement et suivi bien supérieur pour les AOD que pour les AVK. Cependant, il faut également prendre en compte le coût de prise en charge lors de la survenue d'effets indésirables. Des études épidémiologiques concernant le coût des hospitalisations induites pour effets secondaires et les durées moyennes de séjour de la prise en charge initiale sont nécessaires avant de pouvoir conclure sur un surcoût des AOD versus AVK.

Afin de quantifier cette économie, différentes études ont été réalisées au Etats-Unis [128], Suède [129], Europe et Canada [130]. L'ensemble des résultats des différentes études convergent tous dans le même sens : le coût global des AOD est inférieur à celui des AVK, au moins dans la prévention des AVC chez des patients atteints de FA. Néanmoins, ces données basées sur des statistiques extrapolées et provenant de systèmes de soin étrangers, sont difficilement exploitables au Maroc.

10. Pharmacoépidémiologie

En France, au 3eme trimestre 2013, plus de 1 million de patients suivaient un traitement par AVK et 265 000 étaient sous traitement par AOD, soit parmi la population sous anticoagulant oral : 80% de patients étaient sous AVK et 20% sous AOD. Les patients sous AVK étaient sensiblement plus âgés : 41,9% d'entre eux avaient 80 ans ou plus contre 33,8% des patients sous AOD [131].

II. Apport au niveau de la prévention et gestion des accidents hémorragiques

1. Evaluation du risque de saignement

a. Score HAS-BLED

Le score HAS-BLED a été conçu à cet effet. La méthode d'évaluation de celui-ci est démontrée sur le tableau 17. Il devrait être réalisé avant d'entreprendre tout traitement anticoagulant.

Tableau 20: score HAS-BLED [132]

Caractéristiques cliniques			points
Hypertension			1
Fonction rénale ou hépatique anormale (1 point chaque)			1 ou 2
AVC			1
Saignement			1
Médicaments antiagrégants ou Alcool (1 point chaque)			1
INR labile			1
personne âgée (> 65)			1 ou 2
Score	N	Nb de saignements	Incidence annuelle
0	798	9	1.3%
1	1286	13	1.02%
2	744	14	1.88%
3	187	7	3.74%
4	46	4	8.7%
5	8	1	12.5%
6-9	2	0	0%
Tout score	3071	48	1.56%

Ce score tient compte de la présence d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance rénale ou hépatique, d'antécédents d'AVC ou de saignement, de

l'âge et de la prise de médicaments et/ou d'alcool. Un score final supérieur ou égal à 3 indique un risque élevé de saignement. Dans ce cas, l'anti-coagulation ou l'anti-agrégation doit être mûrement réfléchie et nécessite un suivi strict du patient.

Le score HAS-BLED est bien adapté et complet pour les patients non gériatriques mais il est déficient pour les patients âgés. L'existence des troubles cognitifs ou d'un facteur de risque capital augmentant le risque de saignement, n'est effectivement pas pris en compte dans le calcul de ce dernier. En effet, ces symptômes cliniques peuvent occasionner une mauvaise adhésion au traitement, une sur-médication et un risque de chutes accrus chez ces patients.

D'autres éléments sont à prendre en considération avant de débiter un traitement anticoagulant : la polymédication pouvant provoquer des interactions médicamenteuses et la diminution de la clairance du médicament pouvant être responsable de variations de la concentration plasmatique de ce dernier [133].

b. Identification des patients à risque

➤ Patients insuffisants rénaux

Les AOD ont tous une élimination rénale plus ou moins importante, l'élimination est presque exclusivement rénale (80%) pour le dabigatran et mixte, rénale et hépatobiliaire, pour le rivaroxaban et l'apixaban [134]. Ainsi, la vérification de la fonction rénale avant leur utilisation peut constituer une limitation fréquente à leur prescription, surtout chez les personnes âgées [134].

Les AVK restent pour l'instant le seul traitement anticoagulant oral non contre indiqué chez les patients ayant une clairance de la créatinine estimée par

la formule de Cockcroft inférieure à 15 ml/min, cette règle pourrait être étendue, par prudence, aux patients ayant une clairance entre 15 et 30 ml/min [135].

➤ **Patients insuffisants hépatiques**

Seule l'apixaban, qui présente une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique associant une coagulopathie et un risque hémorragique, mais il est recommandé de l'utiliser avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique léger à modéré [86].

➤ **Patients âgés**

Les sujets âgés sont une cible privilégiée des traitements anticoagulants, en effet, l'incidence des pathologies thromboemboliques artérielles ou veineuses augmente avec l'âge. Par ailleurs, au-delà de 75 ou 80 ans, les fréquentes comorbidités (parmi lesquelles l'insuffisance rénale, le survenue de pathologies intercurrentes aiguës, la polymédication et le petit poids) sont autant des facteurs compliquant le maniement des anticoagulants et concourant à l'augmentation du risque hémorragique avec l'âge. Ces situations liées à l'âge peuvent modifier aussi l'absorption, le métabolisme, le transport et le mode d'élimination des médicaments.

Autrement dit, que quelle que soit la génération d'anticoagulant oral, le risque hémorragique est plus élevé chez le sujet âgé. Mais l'âge ne constitue pas, à proprement parler, une source de variabilité, celui ci revient à l'augmentation des facteurs du risque associés à l'âge. Il faudra donc être prudent à l'instauration d'un traitement anticoagulant oral en gériatrie [86].

➤ **Patients de faible poids**

Comme pour une grande partie des médicaments, les volumes de distribution des médicaments anticoagulants sont liés aux poids des patients. Pris de façon isolée, il ne semble pas jouer un rôle majeur dans la pharmacocinétique de ces médicaments.

Pour les poids < 50 kg nous avons trouvé des modifications d'exposition d'environ 25 à 30 % [15, 16, 17]. Un traitement par AVK doit être débuté par une dose plus faible : la dose moyenne d'équilibre est plus faible chez ces sujets. Habituellement nous indiquons que le $\frac{1}{2}$ à $\frac{3}{4}$ de la dose [136], néanmoins, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'un traitement par les AOD [86].

➤ **Polymédication**

Les interactions médicamenteuses ont été développées précédemment, nous rappellerons ici que les ajustements des doses sont nécessaires en cas d'administration concomitante des médicaments anticoagulants oraux (surtouts avec les AVK qu'avec les AOD) et éviter toute interaction qui majore le risque hémorragique.

➤ **Environnement et mauvaises habitudes**

L'alimentation et le tabac sont des éléments à prendre en compte dans l'instauration d'un traitement par AVK. Aucune modification de cette nature n'est attendue avec les AOD [86].

➤ Polymorphisme génétique

Un risque d'accident hémorragique accru était observé dès les années 1999 chez les patients nécessitant des faibles doses de la warfarine lors de l'initiation du traitement et qui s'avéraient plus fréquemment être porteurs d'un allèle muté de CYP2C9 ou de VKORC1 [137].

L'utilisation des AOD chez les patients porteurs d'un allèle CES1 muté ne constitue aucun risque, en revanche, le polymorphisme de carboxyestérase 1 (CES1) a été relié récemment à une diminution de la fréquence des événements hémorragiques au niveau clinique [86].

2. Prévention du risque hémorragique des anticoagulants oraux

a. Conduite en cas d'oubli afin d'éviter un surdosage

Pour les AVK :

La prise médicamenteuse oubliée peut être rattrapée dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il vaut mieux ne pas prendre la dose oubliée.

Pour les AOD :

Si le médicament s'administre deux fois par jour : la prise est possible jusqu'à 6h après l'oubli. Dans le cas du traitement d'une TVP ou d'une EP, pendant les 21 premiers jours de traitement, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg/jour, dans ce cas, il est possible de prendre deux comprimés à 15 mg en même temps, le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain.

Si le médicament s'administre une seule fois par jour : la prise est possible jusqu'à 12h après l'oubli. Le pharmacien pourra également conseiller aux patients de prendre leur comprimé le matin, ainsi, en cas d'oubli, il est possible de rattraper la prise dans la journée. Au contraire, si le patient a l'habitude de prendre son médicament le soir, il est généralement trop tard pour rattraper l'oubli le lendemain matin (délai de 12 heures dépassé).

b. Surveillance clinique [65]

Pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique appropriée est recommandée pendant toute la durée du traitement, à la recherche d'éventuels signes de saignement extériorisé ou de signes pouvant évoquer un saignement non extériorisé :

Signes banals : tout petit saignement inhabituel, saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, ecchymose inexpliquée, règles exceptionnellement abondantes.

Signes les plus inquiétants : sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, saignement persistant.

Signes trompeurs : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexpliqué. Ces signes trompeurs peuvent signifier qu'il y a un saignement non visible.

c. Surveillance biologique

Les AVK ont une marge thérapeutique étroite. La variabilité interindividuelle de la réponse aux AVK est grande et les facteurs de déséquilibre du traitement sont nombreux, c'est pour cette raison là que les

doses des AVK doivent être adaptées afin de rester dans l'intervalle thérapeutique cible.

Le contrôle de l'équilibre du traitement se fait au moyen de la mesure de l'INR (International Normalized Ratio). L'INR permet de s'affranchir de la variabilité des mesures entre les laboratoires. Il est calculé par élévation du rapport du TQ du patient sur celui du témoin à l'indice ISI (Index de Sensibilité Internationale) qui tient compte de la sensibilité de la thromboplastine utilisée pour la réalisation du test.

En France, l'INR cible est situé dans une fourchette entre 2 et 3 dans la plupart des indications. Chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, l'INR cible peut être inchangé ou plus élevé jusqu'à une fourchette de 3,5 à 4,5 en fonction du risque thrombogénique de la prothèse [64].

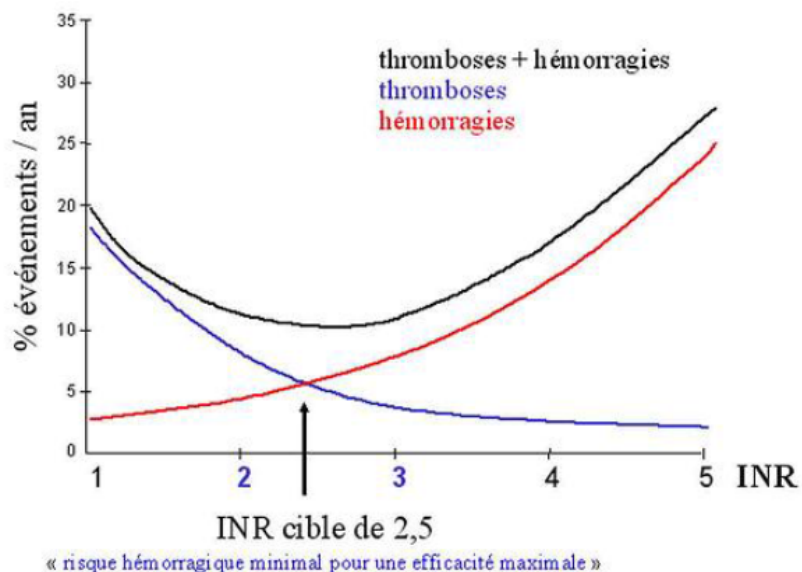


Figure 10: Représentation schématique de la corrélation INR - risques thromboemboliques et hémorragiques [138]

Lors de l'initiation d'un traitement par AVK, le premier contrôle de l'INR doit avoir lieu dans les 48 heures après la première administration, puis 3 à 6 jours plus tard selon le résultat. Les contrôles doivent ensuite être répétés tous les 3 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR. Ils peuvent ensuite être espacés jusqu'à un délai maximal d'un mois. Lors d'une modification de posologie, le premier contrôle de l'INR doit être réalisé 2 à 4 jours après la modification, puis tous les 4 à 8 jours jusqu'à stabilisation [136].

En ce qui concerne les AOD, les études de phase III ont validé leur utilisation en absence de suivi biologique de routine grâce à leur faible variabilité inter et intra individuelle. En revanche, l'impact des AOD sur la coagulation fait appelle à un grand degré d'attention dans certaines situations particulières : évènement hémorragique ou thromboembolique, nécessité de chirurgie en urgence, situation d'éventuel surdosage ou suspicion d'un défaut de compliance... Les possibilités d'intervention, dans ces situations, sont assez limitées ou encore mal documentées : un arrêt simple du médicament demande 24heures pour faire disparaître 75% de la dose, la dialyse n'est possible qu'avec le dabigatran avec un résultat obtenu en 2 à 3 heures et aucun antidote n'est réellement disponible.

Actuellement des tests non spécifiques de coagulation peuvent être utilisés pour suivre l'effet anticoagulant des AOD [139, 140]. Ils permettent de vérifier la présence d'un effet anticoagulant mais pas de mesurer véritablement l'intensité de la coagulation, contrairement à l'INR pour les AVK. Il n'est pas recommandé d'utiliser ces tests pour les ajustements de dose.

Le temps de thrombine et l'activité anti-IIa sont deux tests qui reflètent directement l'inhibition de la thrombine [141] et qui peuvent être utilisés pour monitorer un traitement par les AOD. Le temps d'écarine et le TCA peuvent également être utilisés mais ils sont moins spécifiques et le TCA n'est pas linéaire à doses élevées [141, 142].

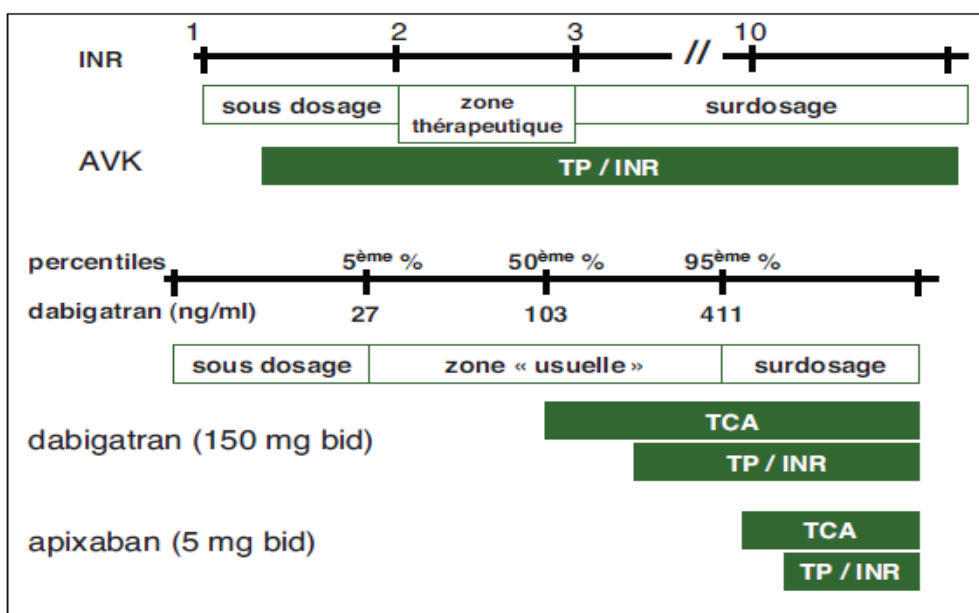
Nous indiquons aussi que les tests semi-globaux tels que TCA ou TQ (exprimé ou non sous forme d'INR) sont modifiés par les AOD de façon différente selon chaque molécule (tableau 17). Ils ne sont donc pas recommandés pour la surveillance d'un traitement par des AOD : Le TQ et le TCA sont allongés, mais ils ont une mauvaise corrélation avec l'activité anticoagulante réelle de ces médicaments et ne servent pas à les évaluer. Un allongement de ces deux tests de plusieurs fois (4 à 5 fois) est néanmoins indicateur d'un surdosage [143].

Le développement des tests de coagulation plus spécifiques et plus corrélés avec la vraie activité in vivo de ces anticoagulants est en cours. Le but n'est pas de surveiller régulièrement l'activité anticoagulante de ces médicaments, mais de disposer de tests permettant d'évaluer l'adéquation du dosage en cas d'accident thrombotique ou hémorragique et chez les patients à risque de sous- ou surdosage (patient âgé dénutri, patient obèse, insuffisants rénaux...).

Les tests de coagulation qui sont à l'étude pour cette tâche sont : Le temps d'écarine, ou bien un temps de thrombine dilué type Hémoclot pour le dabigatran, et un test d'activité anti-Xa spécifique pour le rivaroxaban et l'apixaban. Néanmoins, la standardisation de ces tests et leurs intervalles de référence restent à être bien définis et validés.

Tableau 21: Influence des AOD sur les testes de coagulation [144]

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
TQ	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps non prolongé à prolongé + (en fonction des réactifs)
TCA	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)
Facteurs de coagulation explorés par le TQ (II, VII, IX, X)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)
Facteurs de coagulation explorés par le TCA (VIII, IX, XI)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)
Fibrinogène (Clauss)	Pas d'influence ou diminution (en fonction des réactifs)	Pas d'influence	Pas d'influence
D-dimères	Pas d'influence	Pas d'influence	Pas d'influence
Temps de thrombine	Temps très prolongé +++	Pas d'influence	Pas d'influence
Recherche d'anticoagulant lupique (TCA et DRWT)	Faux positifs	Faux positifs	Faux positifs
Dosage d'antithrombine activité, fondé sur l'inhibition de l'anti-Xa	Pas d'influence	Augmentation d'environ 10 % par 100 ng/ml	Augmentation d'environ 10 % par 100 ng/ml
Dosage d'antithrombine activité, fondé sur l'inhibition de l'anti-IIa	Augmentation de 5- 10 % par 100 ng/ml	Pas d'influence	Pas d'influence



3. Prise en charge des accidents hémorragiques

a. Conduite à tenir en cas de surdosage

Nous reportons ici les recommandations de la Haute autorité de Santé (HAS) pour la prise en charge des surdosages en AVK [145]. Quel que soit le type de surdosage survenu, les mesures suivantes doivent être appliquées : un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain, la cause du surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie et pour finir la surveillance ultérieure de l'INR est celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

En cas de surdosage asymptomatique, nous agissons selon l'INR du patient et en fonction de son INR cible, la conduite à tenir peut consister en un simple saut d'une prise, ou en l'arrêt du traitement, ou en l'administration de vitamine K à faible dose ou à forte dose (Tableau 18).

En cas d'hémorragie spontanée ou traumatique, plusieurs prises en charges sont possibles en fonction de la gravité des signes :

Une hémorragie sans signes de gravité ne nécessite pas une hospitalisation et une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée, si l'environnement médicosocial du patient le permet.

Une hémorragie grave ou potentiellement grave nécessite une prise en charge hospitalière, au cours de laquelle des concentrés du complexe prothrombinique sont administrés en urgence, en association à 10mg de vitamine K. L'objectif est d'obtenir un INR inférieur à 1,5. Une fois cet objectif atteint, l'INR est contrôlé 6 à 8h plus tard et toutes les 24 heures pendant la période critique. La vitamine K peut être administrée de nouveau toutes les 12

heures [136]. Le détail de la conduite à tenir en cas d'hémorragie grave est représenté par la Figure 7.

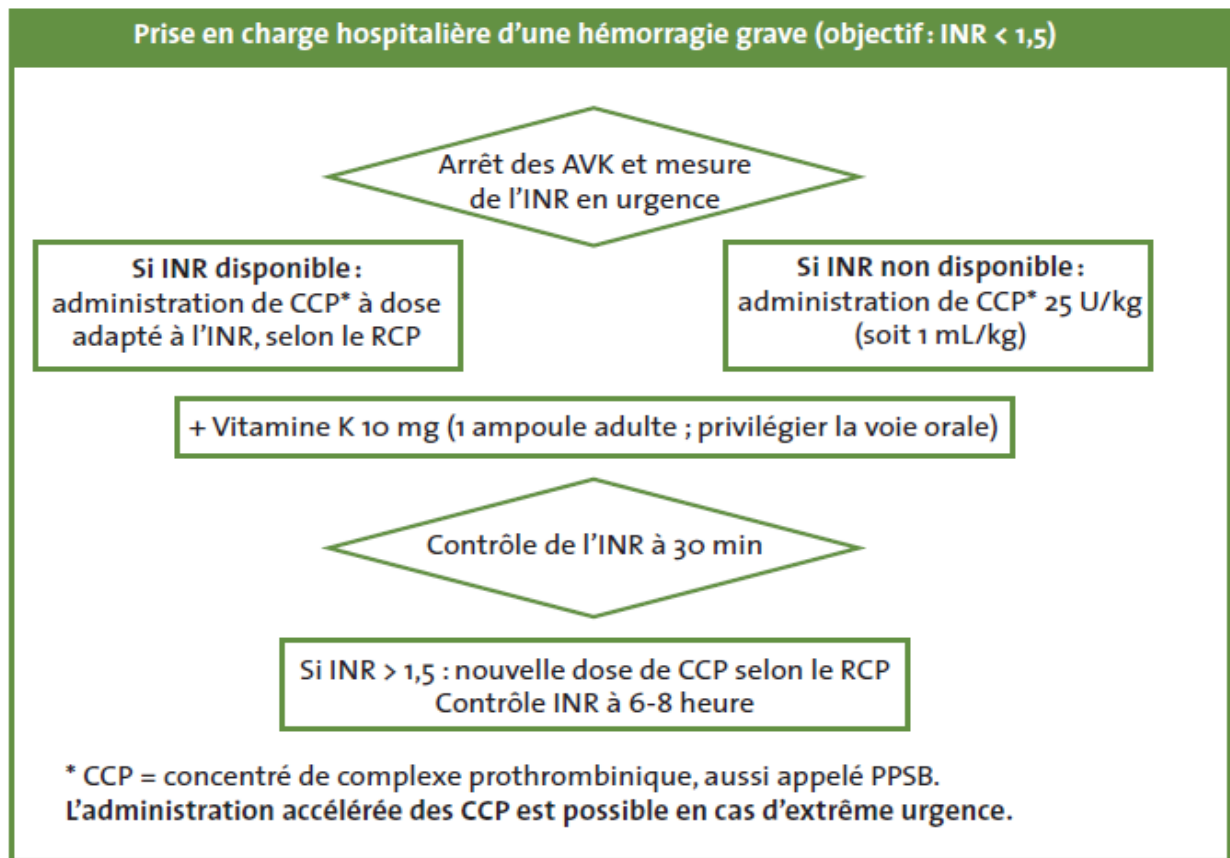


Figure 12 : prise en charge des accident hémorragique des AVK [146]

Tableau 22: Mesures correctrices recommandées encas de surdosage en AVK en fonction d'INR [146]

Surdosage asymptomatique		
■ Privilégier la prise en charge ambulatoire si le contexte le permet. ■ Préférer l'hospitalisation s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).		
INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5–3,5 ou 3–4,5)
INR < 4	▶ Pas de saut de prise ▶ Pas d'apport de vitamine K	
$4 \leq \text{INR} < 6$	▶ Saut d'une prise ▶ Pas d'apport de vitamine K	▶ Pas de saut de prise ▶ Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	▶ Arrêt du traitement ▶ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	▶ Saut d'une prise ▶ Un avis spécialisé est recommandé (ex.: cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	▶ Arrêt du traitement ▶ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	▶ Un avis spécialisé sans délai où une hospitalisation est recommandée
■ Contrôler l'INR le lendemain. Si l'INR reste supratherapeutique, les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites.		

En cas d'hémorragie lors d'un traitement par les AOD, la prise en charge se fait par un traitement symptomatique [93]. Si la dernière prise de l'AOD est récente, l'administration du charbon actif (30 à 50g chez l'adulte) peut être envisagée, le traitement par AOD doit être arrêté et l'origine du saignement doit être recherchée. Si le traitement symptomatique est insuffisant un traitement pro-coagulant à base de facteurs de coagulation peut être mis en place, mais les

études cliniques évaluant l'efficacité d'un tel traitement sont limitées. Le traitement n'est repris qu'à distance de l'évènement.

b. Antidotes

L'utilisation des médicaments anticoagulants expose à des événements hémorragiques graves. Dans certaines situations (hémorragie majeure, intervention chirurgicale imminente, intoxication, etc.), un antidote s'avère indispensable pour neutraliser l'effet de ces médicaments.

Deux types d'antidotes sont envisageables. Ceux qui possèdent une activité spécifique dirigée contre le médicament et ceux qui possèdent un effet non spécifique permettant de restaurer l'activité coagulante du sang.

Pour les médicaments AVK, les deux types d'antidotes sont disponibles. La vitamine K est l'antidote spécifique, mais elle ne possède pas d'effet immédiat, elle permet le retour progressif de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants. Son utilisation est limitée aux surdosages sans risques hémorragiques graves. Pour les événements hémorragiques graves, nous utilisons des concentrés de complexe prothrombinique associés à la vitamine K [86].

Pour tous les nouveaux anticoagulants, il n'existe pas à ce jour un antidote spécifique. Plusieurs pistes pour le développement d'antidotes spécifiques à ces médicaments (par exemple, administration d'un facteur Xa modifié, inactif, mais qui garde une forte affinité aux identifiants Xa) sont en cours de recherche [147].

Des chercheurs ont proposé l'administration de facteur VII activé recombinant, de divers concentrés de facteurs de la coagulation ou de plasma frais, mais aucune étude n'a validé ces traitements chez l'homme en cas de surdosage compliqué d'hémorragie active. L'utilisation de ces antidotes non spécifiques reste peu documentée et entraîne un coût important.

La possibilité d'avoir recours à des techniques épuratrices notamment l'hémofiltration reste une possibilité pour le dabigatran malgré les difficultés de mise en place pour les patients instables.

Aujourd'hui, des antidotes spécifiques sont en cours d'évaluation (phases I et II) : Pour le dabigatran, c'est un anticorps humanisé dirigé contre le dabigatran qui est utilisé. Pour le rivaroxaban et apixaban, il s'agit d'une protéine recombinante qui se fixe par compétition sur le facteur Xa et restaure ces fonctions. Un autre leurre d'antidote spécifique du rivaroxaban paraît utile, il s'agit d'une molécule de facteur Xa modifié ayant perdu son activité coagulante est en cours de développement, il s'agit d'un traitement antagoniste spécifique [86, 148, 149].

III. AOD versus AVK dans le traitement les maladies thrombo-emboliques

1. Bénéfices et risques du dabigatran

a. Bénéfices et risques du dabigatran dans la FA

La principale étude menée pour comparer le dabigatran aux AVK dans la FA est l'étude RE-LY [104]. Celle-ci a été réalisée entre décembre 2005 et mars 2009 sur une durée médiane de suivi de 2 ans, elle a permis l'inclusion de plus de 18 000 patients dans 44 pays différents.

Les patients inclus étaient tous porteurs d'une FA non valvulaire et présentaient au moins un autre facteur de risque d'AVC. Trois groupes d'effectifs égaux ont été formés par tirage au sort : un groupe traité par warfarine dont la posologie était adaptée selon l'INR, un groupe traité par dabigatran 220mg/jour (110mg 2 fois par jour) et le dernier groupe a été sous traitement par le dabigatran 300mg/jour (150 mg 2 fois par jour). Le critère de jugement principal d'efficacité était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique, des critères secondaires comme la tolérance et la survenue d'accidents hémorragiques ont également été étudiés. Les résultats étaient les suivants :

✓ Efficacité

Le dabigatran à la posologie de 220 mg/jour était non inférieur à la warfarine dans la prévention des AVC et des embolies systémiques ($p < 0,001$). Tandis que le dabigatran à la posologie de 300 mg/jour était non seulement non inférieur, mais était même supérieur de manière significative à la warfarine dans

la prévention des AVC et des embolies systémiques chez ces patients ($p < 0,001$). La réduction de la mortalité toute cause confondue n'a pas été démontrée.

✓ Tolérance/ Effets indésirables

L'incidence des hémorragies majeures était plus faible sous dabigatran à la posologie de 220 mg/jour, avec une diminution significative du risque relatif ($p = 0,003$). Il n'existait, en revanche, pas de différence en ce qui concerne la warfarine et le dabigatran à 300 mg/jour.

Pour la survenue des hémorragies intracrâniennes, nous avons constaté un avantage significatif en faveur du dabigatran par rapport à la warfarine ($p < 0,001$) pour les deux dosages de dabigatran.

Le risque de saignements gastro-intestinaux chez les sujets recevant le dabigatran 300mg/jour était plus élevé que pour ceux recevant la warfarine ou le dabigatran 220mg/jour.

Les infarctus du myocarde étaient plus fréquents sous dabigatran que sous warfarine, notamment pour le dabigatran à forte dose ($p = 0,048$).

La survenue de dyspepsie était plus fréquente pour les sujets recevant le dabigatran quelle que soit la dose que pour ceux recevant la warfarine ($p < 0,001$).

L'absence de possibilité de surveillance de l'hémostase rendait le dabigatran plus difficile à manier notamment chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé (insuffisance rénale, traitement concomitant par clopidogrel ou aspirine...), patients qui sont le plus souvent concernés par ce type de traitement.

Au total, nous concluons que le dabigatran à la dose de 220mg par jour donnait un résultat primaire équivalent à celui de la warfarine, avec un avantage de causer moins de saignements majeurs, alors qu'une dose de 300mg de fois par jour donnait des résultats supérieurs à ceux de la warfarine avec un taux similaire de saignements majeurs.

b. Bénéfices et risques du dabigatran dans le traitement curatif des ETEV [150, 151]

Le dabigatran n'a pas l'AMM (en France) dans cette indication, néanmoins plusieurs études ont comparé la warfarine au dabigatran dans ce type de pathologie, leurs résultats permettent de donner des informations complémentaires sur les bénéfices et les risques de cette molécule.

La principale étude menée pour comparer le dabigatran aux AVK dans le traitement des MTEV est l'étude RECOVER. Cette étude a comparé le dabigatran à la posologie de 150 mg en deux prises par jour à la warfarine dans le traitement des patients atteints d'une TVP des membres inférieurs ou d'une EP.

La non-infériorité du dabigatran dans cette indication a été démontrée. Il n'existait pas de différence significative entre les deux traitements en terme d'hémorragie majeure ni en terme d'IDM, seul le taux d'hémorragie gastro-intestinale tendait à augmenter sous dabigatran. L'unique effet indésirable statistiquement significatif était là encore la dyspepsie dans le groupe dabigatran ($p < 0,001$).

Comme dans l'étude RE-LY, le nombre de patients sous dabigatran qui ont arrêté le traitement a été plus important ce qui pose la question de sa tolérance. Les autres limites de cette étude étaient l'âge jeune des participants (55 ans en moyenne) et une sous représentation des insuffisants rénaux (10% seulement avaient une clairance comprise entre 30 et 60 ml/min) : deux critères de non représentativité de l'échantillon.

c. Bénéfices et risques dans la prévention des récurrences suite à un ETEV

Le dabigatran n'a pas non plus l'AMM (en France) dans cette indication, néanmoins une étude nommée REMEDY [152] a été menée afin de comparer l'efficacité et les problèmes de tolérance du dabigatran (150 mg 2/jour) à la warfarine dans la prévention des récurrences des ETEV. Les patients inclus présentaient une EP ou une TVP, ils recevaient soit un traitement par dabigatran 300mg/jour soit de la warfarine pour un traitement anticoagulant adapté selon l'INR de chaque patient pour une période d'au moins 3 mois. Le critère de jugement principal était la survenue d'un ETEV symptomatique ou le décès secondaire à un accident thromboembolique veineux.

Cette étude a permis de prouver la non infériorité du dabigatran à la posologie de 300mg par jour par rapport à la warfarine. Le taux de saignements majeurs a été plus faible dans le groupe dabigatran que dans le groupe warfarine. En revanche tout comme dans l'étude RE-LY l'incidence des événements coronariens sous dabigatran a été plus élevée (0,9% vs 0,2%) de manière significative ($p=0,02$).

Tableau 23 : synthèse des bénéfices et risques du dabigatran dans le traitement des maladies thromboemboliques

Etudes	Traitement testé	Traitement référence	Résultats	
			Avantages	Inconvénients
Bénéfices et risques du dabigatran dans la FA				
RE-LY	-dabigatran 110mg 2/j -dabigatran 150mg 2/j	-warfarine posologie adaptée selon l'INR	- L'efficacité du dabigatran 220 mg/jr est semblable à celle de la warfarine. - L'efficacité du dabigatran 300 mg/j était supérieur à celle de la warfarine. - L'incidence des hémorragies majeures est plus faible sous dabigatran 220 mg/j. - La survenue des hémorragies intracrâniennes est moindre avec le dabigatran par rapport à la warfarine pour ces deux dosages.	-Le risque de saignements gastro-intestinaux est plus élevé avec le dabigatran 300mg/jr que avec la warfarine ou le dabigatran 220mg/jr. - Les IDM sont plus fréquents sous dabigatran que sous warfarine. - La survenue de dyspepsie était plus fréquente dabigatran quelle que soit la dose que warfarine.
Bénéfices et risques du dabigatran dans le traitement curatif des ETEV				
RECOVER	dabigatran 150 mg en deux prises par jour	Warfarine posologie adaptée selon l'INR	- L'efficacité du dabigatran est semblable à celle de la warfarine dans cette indication. -Il n'existe pas de différence significative entre les deux traitements en terme d'hémorragie majeure ni en terme d'IDM.	-le taux d'hémorragie gastro-intestinale est augmenté sous dabigatran - La survenue de dyspepsie était plus fréquente dabigatran quelle que soit la dose que warfarine.
Bénéfices et risques dans la prévention des récides suite à un ETEV				
REMEDY	dabigatran (150 mg 2/j)	Warfarine posologie adaptée selon l'INR	- L'efficacité du dabigatran 300 mg/jr est semblable à celle de la warfarine -Le taux de saignements majeurs est plus faible dans le groupe dabigatran que dans le groupe warfarine	-l'incidence des événements coronariens sous dabigatran a été plus élevé de manière significative par rapport a la warfarine.

2. Bénéfices et risques du rivaroxaban

a. Bénéfices et risques du rivaroxaban dans la FA [153, 154]

Le dossier d'évaluation clinique dans cette indication s'est basé sur un vaste essai, randomisé, en double aveugle, intitulé ROCKET-AF. Cette étude s'est déroulée de décembre 2006 à mai 2010, dans 45 pays différents et a permis l'inclusion de plus de 14 000 patients. Les patients inclus étaient tous porteurs d'une fibrillation atriale non valvulaire et présentaient un risque embolique modéré à sévère, c'est-à-dire un score de CHADS2 ≥ 2 . Deux groupes ont été créés par tirage au sort, un groupe traité par warfarine dont la posologie était adaptée selon l'INR et un groupe sous rivaroxaban 20 mg/jour ou 15 mg/jour si la clairance de la créatinine était comprise entre 30 et 49 ml/min. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique, des critères secondaires comme la tolérance et la survenue d'accidents hémorragiques ont également été étudiés. Les résultats étaient les suivants :

✓ Efficacité

Le rivaroxaban était non inférieur à la warfarine dans la prévention des AVC et des embolies systémiques ($p < 0,001$), la supériorité du rivaroxaban n'a pas été démontrée, la réduction de la mortalité toute cause confondue n'a pas été démontrée non plus.

✓ Tolérance/Effets indésirables

Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'incidence des accidents hémorragiques dans leurs ensembles, y compris les accidents hémorragiques graves, il est important aussi de citer qu'il y

a eu plus d'hémorragies digestives graves sous rivaroxaban ($p < 0,001$) mais moins d'hémorragies intracrâniennes ($p = 0,02$), la mortalité par hémorragie a été aussi moindre avec le rivaroxaban ($p = 0,003$).

Il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les infarctus du myocarde.

Le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables a été similaire entre les 2 groupes.

Au total, nous concluons que chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire à risque embolique modéré ou sévère, le rivaroxaban était non inférieur à la warfarine pour la prévention de l'AVC ou d'une embolie systémique, il diminuait aussi le risque d'hémorragie intracrânienne et le risque d'hémorragie fatale.

b. Bénéfices et risques du rivaroxaban dans le traitement curatif des ETEV

Le rivaroxaban est le seul des AOD ayant l'AMM (en France) dans le traitement curatif des EP et TVP. Le dossier d'évaluation clinique a reposé sur le programme «Einstein» qui regroupait notamment deux études : l'étude Einstein-DVT [30] avec plus de 3 400 patients qui ont été inclus, et l'étude Einstein-PE [107] avec plus de 4 800 patients. Ces deux essais avaient pour but de tester la non infériorité du rivaroxaban par rapport aux AVK respectivement dans le traitement de la TVP et de l'EP.

Dans les deux travaux le rivaroxaban a été administré à la dose de 15 mg deux fois par jour pendant 21 jours suivi d'une dose d'entretien de 20 mg par jour. Le traitement de référence était un traitement par enoxaparine sous-cutanée

relayé par un AVK (warfarine ou acénocoumarol) avec un INR cible entre deux et trois. Les patients inclus dans l'étude « Einstein-DVT » portaient tous une TVP proximale confirmée sans signe clinique d'EP associée. Les patients inclus dans l'étude « Einstein-PE » présentaient une EP confirmée avec ou sans TVP associée. Le critère de jugement principal était, dans les deux cas, la récurrence d'un ETEV (EP ou TVP) fatal ou non. Les résultats étaient les suivants :

✓ Efficacité

Le rivaroxaban a montré son non infériorité vis-à-vis aux AVK (warfarine et acénocoumarol) dans les 2 études en ce qui concerne le critère primaire d'efficacité (récurrence des événements thromboemboliques veineux).

✓ Tolérance/Effets indésirables

Dans les deux études il n'existait pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne le critère primaire de sécurité : saignement cliniquement significatif qu'il soit majeur ou non. En revanche dans l'étude Einstein-PE, le risque de saignement majeur était diminué d'environ 50% dans le groupe rivaroxaban de manière statistiquement significative ($p=0.003$).

Aucune différence de mortalité toutes causes confondues n'a été décelée au cours des deux études, il en a été de même en ce qui concerne la survenue d'événements coronariens.

Au total, l'étude Einstein-DVT concluait au fait que le traitement par rivaroxaban apporte une approche plus simple (une seule molécule nécessaire, absence de contrôle biologique d'anticoagulation quotidien), il est aussi plus sûr que les AVK dans la prise en charge curative des TVP. D'autre côté, l'étude Einstein-PE concluait que le rivaroxaban était non inférieur au traitement

standard des EP et améliorerait même la balance bénéfice/risque puisque le taux d'hémorragie majeure était plus faible sous rivaroxaban.

La commission de la transparence de la HAS a estimé que le rivaroxaban n'apportait pas une vraie amélioration dans le traitement curatif des ETEV, cela était dû à des raisons d'incertitude persistantes sur les conséquences de l'absence de suivi biologique et d'absence d'antidote. De plus, la transposabilité de ces données à la pratique courante n'était pas assurée du fait que le profil des patients inclus différait de celui attendu en pratique réelle : dans ces essais les patients étaient assez jeunes, peu souvent obèses et les insuffisants rénaux peu représentés [155, 156].

c. Bénéfices et risques du rivaroxaban dans la prévention des récidives suite à un ETEV

La comparaison clinique des effets du rivaroxaban versus ceux des AVK dans cette indication n'a été évaluée, en effet, aucune étude n'est disponible, à ce temps, dans ce concept malgré que le rivaroxaban a prouvé son efficacité dans la réduction des récidives d'ETEV avec un taux du saignement faible par rapport à une absence de traitement prophylactique.

Tableau 24 : Synthèse des bénéfices et risques du dabigatran dans le traitement des maladies thromboemboliques

Etudes	Traitement testé	Traitement de référence	Résultats	
			Avantages	Inconvénients
Bénéfices et risques du rivaroxaban dans la FA				
ROCKET-AF	Rivaroxaban 20 mg/jour	Warfarine posologie adaptée selon l'INR	- L'efficacité du rivaroxaban est semblable à celle de la warfarine -Pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'incidence des accidents hémorragiques graves - Moins d'hémorragies intracrâniennes -La mortalité par hémorragie est aussi moindre avec le rivaroxaban -Pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les IDM.	-Les hémorragies digestives graves sont plus fréquentes sous rivaroxaban
Bénéfices et risques du rivaroxaban dans le traitement curatif des ETEV				
Programme «Einstein»	rivaroxaban 15 mg 2fois/jr pendant 21 jrs suivi d'une dose d'entretien de 20 mg/jr.	enoxaparine sous-cutanée relayé par un AVK INR cible entre 2 et3.	-L'efficacité du rivaroxaban a montré son non infériorité vis-à-vis aux AVK - Diminution du risque de saignement majeur d'environ 50% dans le groupe rivaroxaban	RAS

3. Bénéfices et risques de l'Apixaban

a. Bénéfices et risques d'Apixaban dans la FA

La principale étude réalisée dans ce domaine est l'étude Aristotle [109], l'étude s'est déroulée de décembre 2006 à avril 2010, elle a permis l'inclusion de plus de 18 000 patients dans 39 pays différents avec une durée moyenne de suivi d'un an et 9 mois.

L'objectif de cette étude était de montrer la non infériorité de l'apixaban par rapport aux AVK dans la prévention des accidents thromboemboliques dans la FA non valvulaire. Les patients inclus présentaient tous une FA ou un flutter atrial documenté associé à au moins un risque additionnel d'AVC, à savoir un score de CHADS2 ≥ 1 . Les patients ont été divisés en deux groupes : un groupe sous warfarine avec un objectif d'INR entre 2 et 3, et un groupe sous apixaban à la posologie de 2,5mg deux fois par jour ou une seule fois par jour en cas d'âge ≥ 80 ans, poids < 60 kg ou créatininémie ≥ 133 $\mu\text{mol/L}$. Le critère de jugement principal d'efficacité était la survenue d'AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique. D'autres critères ont été évalués comme la mortalité ou le risque hémorragique. Les résultats étaient les suivants :

✓ Efficacité

Le taux d'AVC ou d'embolie systémique a été significativement moins important dans le groupe apixaban que dans le groupe warfarine, nous concluons premièrement la non infériorité ($p < 0,001$) puis secondairement à la supériorité ($p = 0,01$) de l'apixaban dans cette indication.

La mortalité toutes causes confondues a été également moins élevée ($p=0,047$) dans le groupe apixaban.

✓ Tolérance/Effets indésirables

En ce qui concerne le risque hémorragique : l'incidence des hémorragies majeures ainsi que l'incidence des hémorragies cliniquement significatives qu'elles soient majeures ou non ont été significativement moins élevées sous apixaban. Pour les AVC hémorragiques, ils ont également été moins fréquents sous apixaban. L'incidence des infarctus du myocarde a été, elle aussi, moindre dans le groupe apixaban sans atteindre le seuil de significativité.

Au total, l'apixaban a montré une efficacité plus grande dans la prévention des AVC et des embolies systémiques, un risque hémorragique moindre et une réduction significative du risque de mortalité par rapport à la warfarine.

b. Bénéfices et risques d'apixaban dans le traitement curatif des ETEV

L'apixaban n'a pas encore l'AMM dans cette indication, l'étude Amplify a comparé l'efficacité de l'apixaban avec celle d'un traitement par enoxaparine relayé par la warfarine dans la prise en charge des pathologies thromboemboliques veineuses [90]. L'apixaban s'est révélé être non inférieur au traitement de référence dans cette indication, il a même présenté un risque hémorragique significativement moins élevé que celui-ci, de plus, il n'existait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la mortalité toutes causes confondues.

Par ailleurs, les deux principales limites de cette étude étaient l'âge jeune des participants (57 ans en moyenne) et la sous-représentation des insuffisants

rénaux (6,5% seulement avaient une clairance ≤ 50 ml/min) : deux critères de non représentativité de l'échantillon.

c. Bénéfices et risques d'apixaban dans la prévention des récives suite à un ETEV

Aucune étude n'est disponible, à ce temps, qui compare l'efficacité et la sécurité d'apixaban vis-à-vis au AVK dans la prévention des récives suite à un ETEV. Néanmoins, l'apixaban a prouvé son efficacité dans cette indication avec réduction d'incidence des hémorragies majeures.

Tableau 25 : Synthèse des bénéfices et risques du dabigatran dans le traitement des maladies thromboemboliques

Etudes	Traitement testé	Traitement de référence	Résultats	
			Avantages	Inconvénients
Bénéfices et risques d'Apixaban dans la Fibrillation Atrial				
Aristotle	Apixaban 2,5mg deux fois par jour	Warfarine avec un objectif d'INR entre 2 et 3	-Le taux d'AVC ou d'embolie systémique est significativement moins important dans le groupe apixaban que dans le groupe warfarine. -Supériorité de l'apixaban dans cette indication. -La mortalité toutes causes confondues est également moins élevée. -L'incidence des hémorragies majeures ainsi que l'incidence des hémorragies cliniquement significatives qu'elles soient majeures ou non sont significativement moins élevées sous apixaban. - Les AVC hémorragiques snt moins fréquents sous apixaban. -L'incidence des IDM est moindre dans le groupe apixaban.	
Bénéfices et risques d'Apixaban dans le traitement curatif des ETEV				
Amplify	Apixaban 10mg 2/j pdt 7j puis 5mg 2/j pdt 6 mois	enoxaparine relayé par la warfarine	-L'efficacité d'apixaban est équivalente à celle du traitement de référence. -Taux de saignement : significativement moins de risque hémorragique pour l'Apixaban.	

*Partie 3 :
place des AOD
en pratique thérapeutique*



I. Recommandations thérapeutiques des AOD

1. Recommandations dans la prise en charge de la FA

Dans ses nouvelles recommandations en 2012 [123], l'European Society of Cardiology (ESC) recommande l'utilisation du score CHA2DS2-VASC pour évaluer le risque d'AVC chez les patients ayant une FA non valvulaire. Lorsqu'il est supérieur ou égal à 2 un traitement anticoagulant oral est à prescrire, soit un AVK avec un INR cible entre 2 et 3, ou un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ou encore un inhibiteur du facteur Xa oral (rivaroxaban, apixaban) avec un niveau de preuve I et un grade A (tableau 19). Dans le cas d'un patient avec une FA, chez qui un AVK ne peut être introduit en raison de difficultés de maintien d'une anticoagulation thérapeutique, ou suite à des effets secondaires des AVK, ou suite à une impossibilité de surveiller l'INR, les AOD sont des alternatives aux AVK avec un niveau d'épreuve I et un grade B. Lorsqu'un traitement anticoagulant est indiqué dans la prise en charge de la FA, l'ESC recommande l'utilisation des AOD en première intention devant leur bénéfice clinique net par rapport aux AVK (Niveau IIa, Grade A).

La HAS recommande dans le cadre d'une FA non valvulaire une anticoagulation orale lorsque le score CHA2DS2-VASc est supérieur ou égal à 2. Les AVK restent le traitement de première intention. En effet, les AOD seront prescrits en deuxième intention chez des patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas assuré malgré une observance correcte, ou chez les patients pour lesquels les AVK sont contre indiqués, mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes de la surveillance de l'INR [157].

**Tableau 26 : Recommandations ESC 2012, les AOD dans la prise en charge
de la FA [123]**

Recommandations dans la prise en charge de la fibrillation atriale	niveau	grade
Chez un patient en FA, lorsque les AVK sont indiqués mais ne peuvent pas être utilisés en raison de difficultés dans le maintien d'une anticoagulation thérapeutique, ou suite à des effets secondaires des AVK, ou suite à une impossibilité de surveiller l'INR, l'un des AOD suivant est recommandé : • Un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) • Un inhibiteur du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban)	I	B
Quand un AC oral est recommandé, un des AOD (dabigatran, rivaroxaban, ou apixaban) doit être envisagé plutôt que les AVK pour la majorité des patients ayant une FA non valvulaire, sur la base de leur bénéfice clinique net.	IIa	A
Lorsque le dabigatran est prescrit, une dose de 150 mg 2 fois par jour doit être envisagée pour la majorité des patients, en préférence à la dose de 110 mg 2 fois par jour qui sera plutôt recommandée en cas: • d'âge avancé (≥ 80 ans) • d'utilisation concomitante de médicaments potentialisant l'effet anticoagulant • de risque élevé de saignement (HAS-BLED score ≥ 3) • d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 49ml/min).	IIa	B
Lorsque le rivaroxaban est envisagé, une dose de 20 mg par jour doit être utilisée chez la majorité des patients, en préférence à la dose de 15 mg par jour qui sera plutôt recommandée en cas: • de risque élevé de saignement (HAS-BLED score ≥ 3) • d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min).	IIa	C
Une évaluation régulière de la fonction rénale (par la clairance de la créatinine) est recommandée après le début d'un traitement par les AOD. Cette évaluation doit être faite une fois par an sauf en cas d'insuffisance rénale modérée (2-3 fois par an).	IIa	B
Les AOD ne sont pas recommandés chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).	III	C

2. Recommandations dans la prise en charge des MTEV

L'ESC a publié en 2014 ses nouvelles recommandations concernant la prise en charge de l'EP [158](tableau 20). Sur le plan thérapeutique, le traitement conventionnel initial consiste à administrer une anticoagulation parentérale par HBPM ou fondaparinux pendant au moins 5 jours ou par HNF devant une insuffisance rénale sévère. Cette héparinothérapie se chevauchera avec un traitement par AVK, dabigatran ou edoxaban. Dans le cas du rivaroxaban ou apixaban, l'association initiale à un traitement parentéral n'est pas nécessaire ou limitée à 24/48h. Dans ces recommandations, le point marquant est l'arrivée des AOD comme alternative aux AVK dans le traitement de l'EP.

Dans la dernière recommandation de l'ANSM sur la prise en charge des MTEV datée le décembre 2009 [159], le traitement initial d'une thrombose veineuse proximale et de l'EP non grave repose sur une anticoagulation par voie parentérale (grade A). Après confirmation du diagnostic, un relai du traitement anticoagulant initial par les AVK est recommandé (grade A). Lors de la commission de transparence le décembre 2014, la HAS accorde au rivaroxaban le traitement et la prévention des récurrences des TVP et des EP et indique ce traitement en 1^{ère} intention dans la stratégie thérapeutique.

**Tableau 27: Place des AOD dans le traitement de l'EP à la phase aigue,
recommandations ESC 2014 [158]**

Recommandations dans Le traitement de l'embolie pulmonaire à la phase aigue	niveau	grade
Comme alternative à l'association anticoagulante orale avec un AVK, une anticoagulation par RIVAROXABAN (15mg 2xj pdt 3 semaines puis 20mg en 1 prise) est recommandée.	I	B
Comme alternative à l'association anticoagulante orale avec un AVK, une anticoagulation par APIXABAN (10mg 2x j pdt 7j puis 5mg en 1 prise) est recommandée.	I	B
Comme alternative au traitement par AVK, l'administration de DABIGATRAN (150mg 2 x j ou 110mg x2 j pour les sujets âgés de >80 ans ou traitement concomitant par vérapamil) est recommandée à la suite de l'anticoagulation parentérale aiguë.	I	B
Comme alternative au traitement par AVK, l'administration d'EDOXABAN est recommandée à la suite de l'anticoagulation parentérale aiguë.	I	B

II. Dynamique de la prescription des AOD

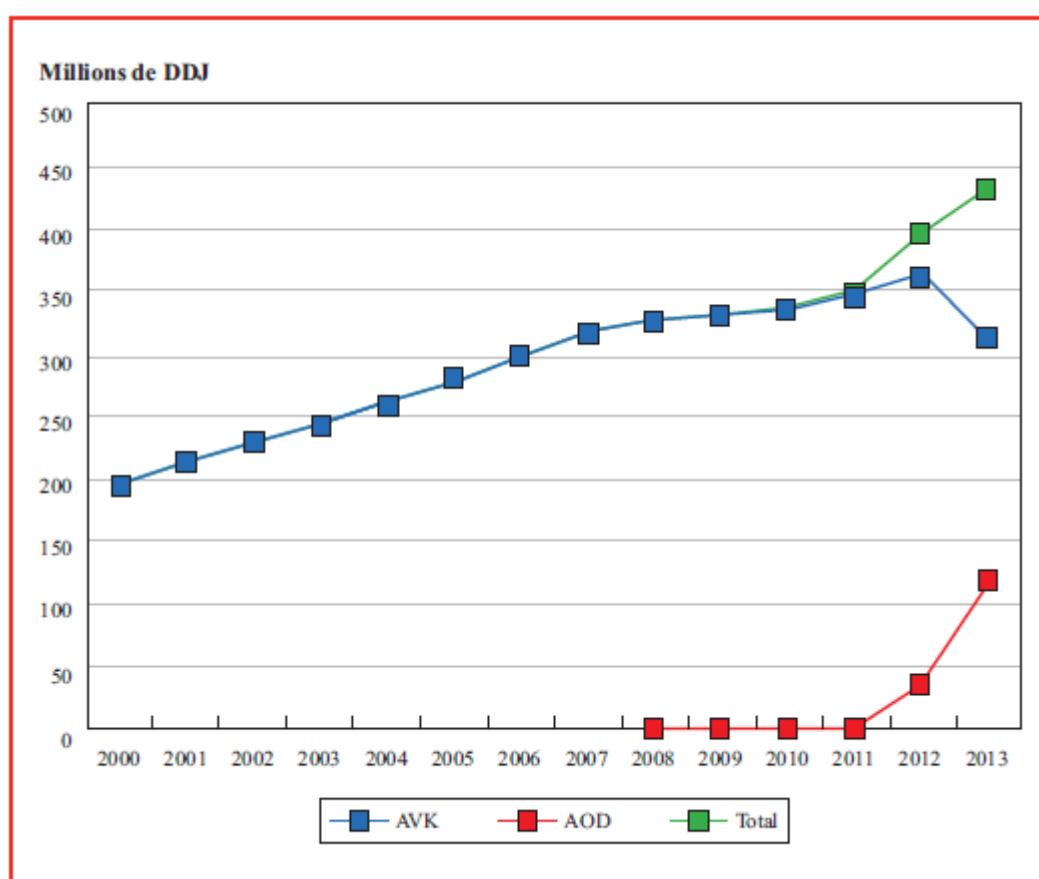
Il existe une forte dynamique de la prescription des AOD depuis l'année 2012. En France, en moins d'un an, sur la période du 1^{er} octobre 2012 au 30 septembre 2013, près de la moitié des patients (48%) débutant un traitement anticoagulant oral s'est vu prescrire un traitement par AOD. Sur la même période les changements de traitements AVK vers AOD ont représenté près de 100 000 patients. Ces statistiques témoignent d'un recours très large aux AOD en 1^{ère} et 2^{ème} intention, néanmoins l'assurance maladie observe une inflexion de cette tendance depuis le printemps 2013, potentiellement en rapport avec les efforts de sensibilisation menés par la HAS, l'ANSM et l'Assurance Maladie auprès des prescripteurs [131].

III. Evolution des ventes des AOD

Après leur arrivée sur le marché en France en 2008, les indications des AOD étaient restreintes, ils se sont élargies par la suite et ont donc touché un plus grand nombre de patients. Même si l'on constate un large recours à ces nouvelles molécules en initiation de traitement, les AVK restent largement majoritaires (plus de 1 million de patients traités par AVK contre 265 000 par AOD en 2013) [82].

Nous remarquons avec le graphique ci-dessous l'évolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013 (figure 14). La vente des médicaments est mesurée en nombre de doses définies journalières (DDJ) afin de rendre comparable le niveau de ventes des médicaments entre eux.

Nous constatons que la dispensation d'AVK a doublé entre 2000 et 2011. A partir de la deuxième partie de l'année 2011, la vente des AOD a rapidement progressé pour atteindre jusqu'à presque 30 % des ventes totales d'anticoagulants dans le troisième trimestre 2013, alors qu'elle n'était que de 2,8% des ventes totales au second trimestre 2012. Cette évolution s'est parallèlement accompagnée d'une baisse de la consommation d'AVK depuis 2012 (70,7 % des ventes au troisième trimestre 2013). Nous estimons que d'ici 2018, les deux classes d'anticoagulants oraux se partageraient le marché à la hauteur de 50 % chacun.



**Figure 13: Évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de DDJ
(données ANSM) [160]**

IV. Rôle clé du pharmacien d'officine dans le suivi d'un traitement par AOD

La délivrance d'une ordonnance quelle qu'elle devrait être accompagnée de conseils et de recommandations. Dans le cas de la délivrance d'un anticoagulant, ce rôle de conseil est encore plus important.

Le pharmacien doit jouer, en plus de son rôle dans la dispensation du médicament anticoagulant prescrit, un rôle éducatif important lors de l'entretien pharmaceutique. Il ne s'agit pas d'un programme d'éducation thérapeutique complet à proprement parlé, mais d'une approche simplifiée portant sur quelques notions élémentaires indispensables au patient pour lui assurer une meilleure connaissance et autonomie, nécessaires au bon déroulement de son traitement [161].

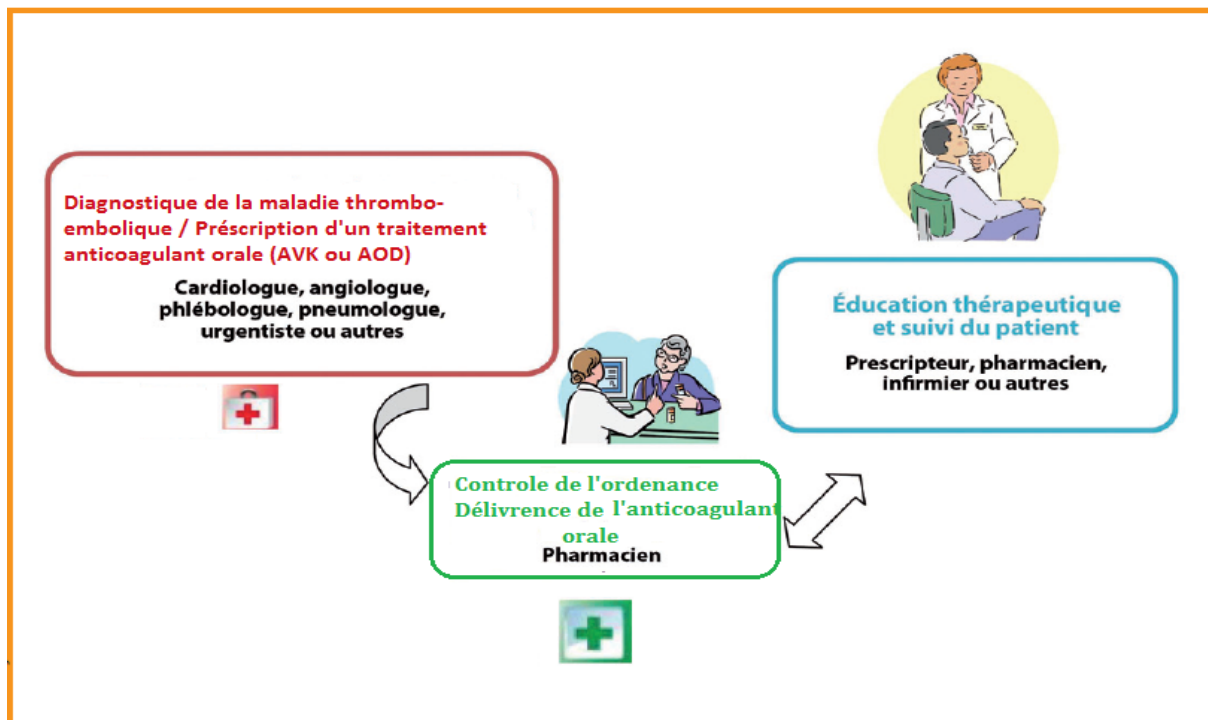


Figure 14 : Parcours de soins d'un patient ayant une maladie thromboembolique [162]

Lorsqu'il s'agit d'une ordonnance d'AOD, le contrôle de l'ordonnance doit être accru. Il s'agit de bien demander qu'elle est la pathologie, et s'il a bien effectué un contrôle de sa fonction rénale. En fonction de ses réponses, il aiderait à vérifier si le dosage prescrit est adapté. De plus, comme il n'y a pas de suivi biologique pour ces médicaments, l'éducation thérapeutique est primordiale, notamment la sensibilisation concernant les signes d'hémorragie et la gestion de situations d'urgences ou de surdosage sans antidote.

En résumé, toutes ses nouvelles stratégies thérapeutiques, quel que soit l'anticoagulant orale, mettent en avant le rôle majeur du pharmacien lors d'une délivrance de médicament aux patients. Il a un rôle clé, c'est le pivot entre le médecin, le patient, et son traitement.

V. Avenir des AOD

Après plusieurs années de prescription de ces nouvelles molécules, deux problèmes majeurs subsistent : l'absence, du moins partielle à ce jour, de certification sur les tests de suivis et l'absence d'antidote spécifique.

Pour le premier inconvénient, des tests de suivi biologique sont disponibles mais ne sont pas spécifiques. Ce suivi pourrait être intéressant et utile chez les patients à risque ou lors de situations particulières. D'une autre cotée, l'absence de suivi apporte un certain confort de vie chez les patients contrairement à ceux sous AVK qui doivent réaliser une prise de sang une fois par mois au minimum afin de suivre l'INR. Néanmoins, ces nouvelles molécules sont envisageables chez les personnes débutant un traitement anticoagulant par voie orale, en effet, au cours de l'année 2013, près de la moitié des patients ayant besoin de ce type de traitement ont eu recours aux AOD.

Le second inconvénient est le principal problème actuel des AOD, ceci l'est encore plus car ce sont des nouvelles molécules où il existe un peu de recul au niveau de la recherche, de plus, leurs indications sont précises et particulières et le vrai risque est le mésusage et les prescriptions des AOD hors AMM. A cet égard, les effets indésirables pourraient mettre en jeu le pronostic vital du patient.

En effet, l'absence d'antidote ne pose pas véritablement de problème aux prescripteurs mais plutôt lors de situations urgentes. Ainsi, les urgentistes, les chirurgiens et les anesthésistes sont très peu friands de ces AOD car ils n'ont aucun moyen de contrer l'effet anticoagulant de manière rapide et spécifique des ces nouvelles molécules [93].

Cependant, les AOD viennent étoffer l'offre thérapeutique existante dans des nombreuses indications en présentant un certain nombre d'avantages (meilleure observance, moins d'interactions, inhibition spécifique de la coagulation ...). Ces avantages pourraient être encore plus poussés avec le développement et l'arrivée prochaine de « nouvelles molécules d'AOD » dont les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pourraient améliorer la balance bénéfice/risque.

Le bénéfice concerne également le prescripteur qui a la possibilité de mettre en route un traitement qui sera efficace au bout de deux heures. De plus, un gain de temps sera apprécié car il ne devra plus gérer les soubresauts des INR et particulièrement en début de traitement. Les spécialistes (cardiologues, angiologues) déclarent qu'ils sont plus à l'aise dans leur prescription au contraire des généralistes qui manifestent le désir de plus d'informations et se limitent en majorité (70 %) au renouvellement d'AMM [94].

Ces molécules innovantes, qui demain remplaceraient les AVK et changeraient la donne, sont actuellement à l'étude en cardiologie sur des durées prolongées avec des fortes doses. Seul l'avenir nous dira si cela représente un problème, lorsque les prescriptions seront grandissantes, avec le risque de voir des complications apparaître, ce sera ici le rôle de la pharmacovigilance. Ainsi, il faut rester attentif vis à vis du risque d'accidents hémorragiques graves, en s'attachant à respecter les précautions d'emploi de ces spécialités [163].

Conclusion



L'arrivée sur le marché des anticoagulants oraux directs est sans aucun doute un véritable progrès pour la médecine. En effet, face aux nombreuses lacunes des AVK, utilisés depuis plus de 60 ans, ces nouvelles molécules sont apparues et semblent être des alternatives pour l'ancien traitement. Leurs rapports bénéfice/risque rapporté à celui des AVK est l'élément central du débat.

Les premiers pas de ces médicaments ont apporté plusieurs points forts : la facilité d'utilisation, l'administration par voie orale, la demi-vie courte, pas d'ajustement des doses et absence de nécessité d'un contrôle régulier de l'hémostase sont leurs principaux avantages devant les AVK. En revanche, à toutes ces années, depuis leurs utilisations, le recul des médecins dans leurs prescriptions a été remarquable devant leurs inconvénients, principalement le risque des accidents hémorragiques. L'absence d'antidote spécifique pose encore beaucoup de questions sur leur place dans la stratégie thérapeutique. Le coût réel des AOD n'est pas aussi très encourageant.

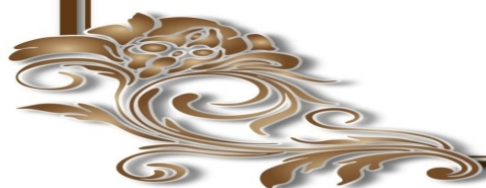
A l'heure actuelle, nous ne pouvons pas dire que l'utilisation des AOD est supérieure à celle des AVK dans la prévention et la prise en charge des maladies thromboemboliques et leurs complications, il n'existe pas d'arguments définitifs pour accorder une supériorité. Les études complémentaires à venir, l'expérience acquise et les données de la pharmacovigilance seraient nécessaires pour clarifier ces conclusions.

Néanmoins, l'avenir de ces nouvelles molécules semble prometteur avec les essais cliniques sur l'extension d'AMM et développements des nouvelles molécules avec des cibles différentes sur la cascade de la coagulation (l'édoxaban et le bétrixaban). De plus, si des antidotes sont développés et des données hiérarchisées pour toutes les populations : plus de différence entre

essais cliniques et « vie réelle », peut être viendra le temps où les AOD ne aient pas plus qu'une alternative aux AVK...

« En médecine, il faut qu'aujourd'hui soit mieux qu'hier, et que demain soit mieux qu'aujourd'hui » C'est aussi le challenge de l'anticoagulation.

Résumé



Résumé

Titre : Apport des anticoagulants oraux directs vis-à-vis aux antivitamine K dans le traitement des maladies thromboemboliques.

Auteur : Hanane KEZIBRI

Mots clés : Coagulation, Antivitamine K, Anticoagulants oraux directs, thrombose, maladie thromboembolique.

L'anticoagulation orale classique, à médiation des antivitamines K, possède de nombreux inconvénients notamment celui d'un risque hémorragique élevé. Dans ce contexte, de nouveaux anticoagulants oraux, nommés les anticoagulants oraux directs, font leur apparition dans l'arsenal thérapeutique depuis quelques années et acquièrent au fil des études cliniques de plus en plus d'indications.

Les antivitamines K et les anticoagulants oraux directs sont aujourd'hui en concurrence. Les arguments développés autour des anticoagulants oraux directs amènent à se poser la question de savoir si les antivitamines K doivent totalement disparaître au profit des anticoagulants oraux directs, ou du moins ne garder que les niches laissées par les contre-indications des anticoagulants oraux directs. Leur arrivée sur le marché et la pression marketing qui l'a accompagné ont exacerbé la méfiance vis-à-vis des antivitamines K. Les anticoagulants oraux directs auront donc eu le mérite de nous faire réfléchir avec raison sur l'anticoagulation en général. La question centrale dans ce débat voulue par l'industrie est la suivante : les anticoagulants oraux directs font-ils mieux que les antivitamines K ?

Le but de cette mise au point est de tenter d'apporter une vision objective. Il ne s'agit pas de dénigrer l'un ou l'autre mais de pouvoir choisir entre ces deux familles d'anticoagulants afin que tout prescripteur puisse utiliser l'un ou l'autre en toute connaissance de cause et en toute sécurité.

Abstract

Title: Contribution of direct oral anticoagulants to antivitamine K in the treatment of thromboembolic diseases.

Author: Hanane KEZIBRI.

Key words: Coagulation, Antivitamin K, Direct oral anticoagulants, thrombosis, thromboembolic disease.

The classic oral anticoagulation, mediated by antivitamins K, has many disadvantages, in particular the high hemorrhagic risk. In this context, a new oral anticoagulants, called direct oral anticoagulants (DOA), have appeared in the therapeutic arsenal few years ago and acquire more and more indications over clinical research.

Antivitamins K and direct oral anticoagulants are currently competing. The arguments developed around direct oral anticoagulants raise the question as to whether antivitamins K should totally disappear in favor of direct oral anticoagulants, or at least keep only the situation left by the contraindications of direct oral anticoagulants. Their arrival on the market and the marketing pressure that accompanied it has exacerbated mistrust of antivitamins K. However, direct oral anticoagulants will have the advantage to making us think right about anticoagulation in general.

The main issue in this industry driven debate is : Are direct oral anticoagulants better than Antivitamins K ?

The goal of this work is to try to bring an objective view. It's not a question of denigrating one or the other but of being able to choose between these two families of anticoagulants so that any prescriber can use one of them knowingly and safely.

ملخص

العنوان : مساهمة مضادات التخثر الفموية المباشرة في علاج أمراض تخثر الدم و مقارنتها بمضادات الفيتامين K.

الكاتب : حنان قزيري

الكلمات الاساسية : تخثر، مضادات الفيتامين K، مضادات التخثر الفموية المباشرة ، جلطة، أمراض تخثر الدم

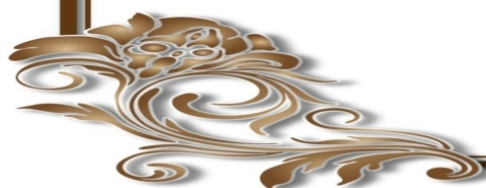
وسيلة منع التخثر التقليدية بواسطة مضادات الفيتامين K تحمل معها العديد من الآثار الجانبية لاسيما تلك المتعلقة بزيادة مخاطر حالات النزيف. لتفادي مثل هاته الحالات ثم ابتكار علاج جديد سمي بمضادات التخثر الفموية المباشرة. الحالات التي تستوجب استعمال هذه الأدوية في تطور مستمر مع استمرار الأبحاث السريرية في هذا السياق.

حاليا مضادات فيتامين K ومضادات التخثر الفموية المباشرة في منافسة شرسة في القطاع الصيدلاني. كل البراهين و الحجج المتبلورة حول مدى منفعة مضادات التخثر الفموية المباشرة تؤدي إلى طرح مسألة ما إذا كان يستوجب التخلي عن مضادات فيتامين K في صالح مضادات التخثر الفموية المباشرة أو على الأقل استمرار استعمالهم في الحالات المستعصية على هذه الأخيرة.

وصول هاته الأدوية إلى الساحة العلاجية والحملة الإشهارية التي صاحبتهما أدى إلى تفاقم انعدام الثقة بمضادات فيتامين K. هكذا تدفعنا مضادات التخثر الفموية المباشرة إلى التفكير بعمق بشأن منع تخثر الدم بشكل عام و وضع سؤال مركزي في هذا النقاش وهو إذا ما كان مضادات التخثر الفموية المباشرة أفضل من مضادات الفيتامين K؟

الهدف الأساسي من هذا العمل هو محاولة لتقديم وجهة نظر موضوعية فيما يتعلق بمضادات التخثر الفموية و ليس لتشويه سمعة أحد هاته العلاجات، بل لنجعل الاختيار بين هذين العلاجين الاثنين من مضادات التخثر أكثر سهولة و استخدام أحدهما بناء على خصائه و سلامة استعماله ليناسب الأهداف العلاجية .

Annexes



Annexe 1: Principaux facteurs de risque de MTEV identifiés dans la littérature médicale entre 1972 et 2005 [164]

Facteurs médicamenteux
-Antécédent de la MTEV - Artérite décompensée -Athérosclérose. -Anémie du Biermer -BPCO décompensée -Brulures graves. -Cancers – Syndromes myéloprolifératifs. -Cœur pulmonaire chronique – Colites inflammatoires. -Diabète – Obésité. -Entéropathies inflammatoires. -Filtres de la veine cave. -Hémoglobinurie nocturne paroxystique – hypertension artérielle. -Infarctus-infections -Insuffisance cardiaque -Insuffisance respiratoire -Insuffisance veineuse chronique. -Lupus. -Maladie de Behçet -Maladies de Buerger - Malformations vasculaires. -Paralysie d'un membre inférieur. -Syndrome d'apnée du sommeil -Syndrome des antiphospholipides -Syndrome néphrotique -Thrombopénie à l'héparine. -Varices.
Facteurs chirurgicaux
-Amputation -Chirurgies -Plâtre. -Traumatismes.
Facteurs d'expression biologique
-Déficit en antithrombine -Déficit en protéine C -Déficit en protéine S. -Déficit en facteurs VII, VIII, IX, XI. -Dysfibrinogénémies -Hyperhomocystéinémie. -Dyslipidémies
Facteurs génétiques
-Facteur II 20210A – Facteur V Leiden - Déficit en protéine S -MTHFR. -Groupe non O. -Polymorphisme de l'ACE.
Facteurs liés aux traitements
-Antipsychotiques. -Chimiothérapies anticancéreuse – Tamoxifène. -Traitements hormonaux. -Statines.
Facteurs divers
-Age -sexe masculin. -Cathéters -Compressions veineuses. -Grossesse -Post-partum. -Immobilisation - voyages prolongés. -Tabac -Toxicomanie.

Annexe 2 : schéma thérapeutique des anticoagulants oraux directs [88]

Indication	Rivaroxaban				Apixaban		Dabigatran		
Dosage	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg	75 mg	110 mg	150 mg
Prévention AVC - FA non valvulaire	-	-	1 prise/j*	1 prise/j	1 cp × 2/j§	1cp × 2/j	-	1 gél. × 2/j	1 gél. × 2/j
TVP postchirurgie pour prothèse totale de hanche ou genou	-	1 prise/j	-	-	1 cp × 2/j	-	2 gél.en 1 prise /j***	2 gél. en 1 prise/j	-
Traitement TVP	-	-	15 mg en 2 prises/j pendant 21 j puis	20 mg en 1 prise/j	-	-	-	-	-
Traitement EP	-	-	15 mg en 2 prises/j pendant 21 j puis	20 mg en 1 prise/j	-	-	-	-	-
Prévention secondaire SCA	2 prises/j	-	-	-	-	-	-	-	-

Annexe 3 : Interactions médicamenteuses avec les AOD [165]

Substance	Mécanisme d'interaction	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Amiodarone	Copétition P-gp	ASC+60% ETEV : réduire la posologie	—	Augmentation mineure d'ASC
Dronédarone	Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4	ASC+70% à 140%	Données limitées	—
Digoxine	Compétition P-gp	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Quinidine	Compétition P-gp et faible inhibition du CYP3A4	ASC+50% ETEV/réduire la posologie	—	Augmentation mineure d'ASC
Vérapamil	—	ASC+20 à 150% ETEV+FA : réduire la posologie	—	Augmentation mineure d'ASC
AINS en ttt prolongé	—	Risque hémorragique : +50%	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Aspirine	—	Risque hémorragique : +12 à 24%	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Clopidogrel	—	ASC + 30%	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Prasugrel	—	—	Pas de données	—
Ticagrélor	—	ASC +46à 56%	Pas de données	—
HBPM	—	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
HNF	—	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Diltiazem	Compétition P-gp et faible inhibition du CYP3A4	—	—	Augmentation mineure d'ASC
Atorvastatine	Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4	—	Pas d'effet	—

Carbamazépine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminué	ASC diminuée	ASC diminuée
Phénytoïne	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminué	ASC diminuée	ASC diminuée
Inhibiteurs de la protéase	Incidence sur P-gp et inhibition du CYP2J2	Pas de donnée	ASC +150%	ASC + 150%
Clarithromycine	Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4	ASC +20%	ASC +50% cliniquement non pertinent	—
Erythromycine	Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4	—	ASC +30% cliniquement non pertinent	—
Fluconazole	Inhibition modérée du CYP3A4	—	ASC +40% cliniquement non pertinent	—
Itraconazole	Compétition P-gp et BCRP, et inhibition du CYP3A4	ASC augmentée	ASC augmentée	ASC augmentée
Kétoconazol	Compétition P-gp et BCRP, et inhibition du CYP3A4	ASC +140 à 150%	ASC +160%	ASC + 100%
Posaconazole	Compétition P-gp et BCRP, et inhibition du CYP3A4	ASC augmentée	ASC augmentée	ASC augmentée
Rifampicine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC -66%	ASC -50%	ACS -50%
Ciclosporine	Compétition P-gp	Pas de donnée	—	—
Tacrolimu	Compétition P-gp	Pas de donnée	—	—
IPP	—	Pas d'effet	Pas d'effet	—
Ranitidine	—	Pas d'effet	—	—
Millepertuis	Inducteur P6gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée	ASC diminuée	ASC diminuée
ISRS	—	Risque hémorragique augmenté	—	—

Annexe 4 : Synthèse des essais cliniques de phase III concernant le dabigatran

Synthèse des essais cliniques de phase III concernant le dabigatran			
Essai Clinique	Indication	Traitement	Résultats
RE-NOVATE [166]	Prévention MTEV après PTH	Dabigatran 150mg/j pdt 28-35 jours vs Dabigatran 220mg/j pdt 28-35 jours vs Enoxaparine 40mg/j pdt 28-35 jours	Objectif principal (MTEV) : les 2 doses de Dabigatran sont non-inférieures à l'Enoxaparine pour l'efficacité (p<0,001), Taux de saignement majeur : pas de différence pour les 2 doses de Dabigatran comparé à l'Enoxaparine (p=0,44 pour 220mg, p=0,60 pour 150mg)
RE-NOVATE II [167]	Prévention MTEV après PTH	Dabigatran 220mg/j pdt 28-35 jours vs Enoxaparin 40 mg pdt 28-35 jours	Objectif principal (MTEV) : Dabigatran non-inférieur à l'Enoxaparine pour l'efficacité (p<0,001) Taux de saignements : pas de différence (p=0,40)
RE-MODEL [168]	Prévention MTEV après PTG	Dabigatran 150mg/j pdt 6-10 jours vs Dabigatran 220mmg/j pdt 6-10 jours vs Enoxaparine 40mg/j pdt 6-10 jours	Objectif principal (MTEV) : les 2 doses de Dabigatran sont non-inférieures à l'Enoxaparine pour l'efficacité. Taux de saignement : pas différent pour les 2 doses de Dabigatran comparé à l'Enoxaparine
RE- MOBILIZE [169]	Prévention MTEV après PTG	Dabigatran 150mg/j pdt 12-15 jours vs Dabigatran 220mmg/j pdt 12-15 jours vs Enoxaparine 2x30mg/j pdt 12-15 jours	Objectif principal (MTEV) : les 2 doses de Dabigatran sont non-inférieures à l'Enoxaparine pour l'efficacité. (Dabigatran 220mg : 31% MTEV, p<0,02 vs Enoxaparine et Dabigatran 150mg 34% p<0,01 vs Enoxaparine, Enoxaparine 25%) Taux de saignements : pas différent pour les 2 doses de Dabigatran comparé à l'Enoxaparine
RE-LY [104]	Prévention de l'AVC dans la fibrillation atriale non valvulaire	Dabigatran 110mg X2/j vs Dabigatran 150mgx2/j vs warfarine (INR cible 2-3)	Objectif principal (AVC, Embolie systémique) : Dabigatran 2x110mg non-inférieur à Warfarine (p<0,001), Dabigatran 2x150mg supérieur à la Warfarine (p<0,001) Taux de saignement majeur : Dabigatran 2x110 mg supérieur à la Warfarine (p=0,003) Dabigatran 2x150mg non-inférieur à la Warfarine (p=0,31)
RE-COVER [150]	Traitement de la TVP aiguë	Dabigatran 2x150mg vs Warfarine (INR 2-3), pdt 6 mois et après une période initiale d'anticoagulation parentérale	Objectif principal (récidive de MTEV) : Dabigatran non-inférieur à la Warfarine (p<0,001) Taux de saignement : pas de différence significative
REMEDY/RE-SONATE [152]	Traitement de la TVP chronique	Dabigatran 150mg 2x/j vs warfarine ou placebo	Objectif principal (récidive de MTEV) : Dabigatran non-inférieur à la Warfarine (p<0,001) Taux de saignement : moins de saignements majeurs qu'avec warfarine, plus qu'avec placebo
RE-DEEM [170]	Syndrome Coronarien Aigue	Dabigatran 50 mg 2x/j, vs Dabigatran 75mg 2x/j, vs Dabigatran 110mg 2x/j, vs 150mg 2x/j vs placebo Pdt 6 mois	Objectif principal (saignement majeur) : augmentation du saignement dose-dépendant (p<0,001)

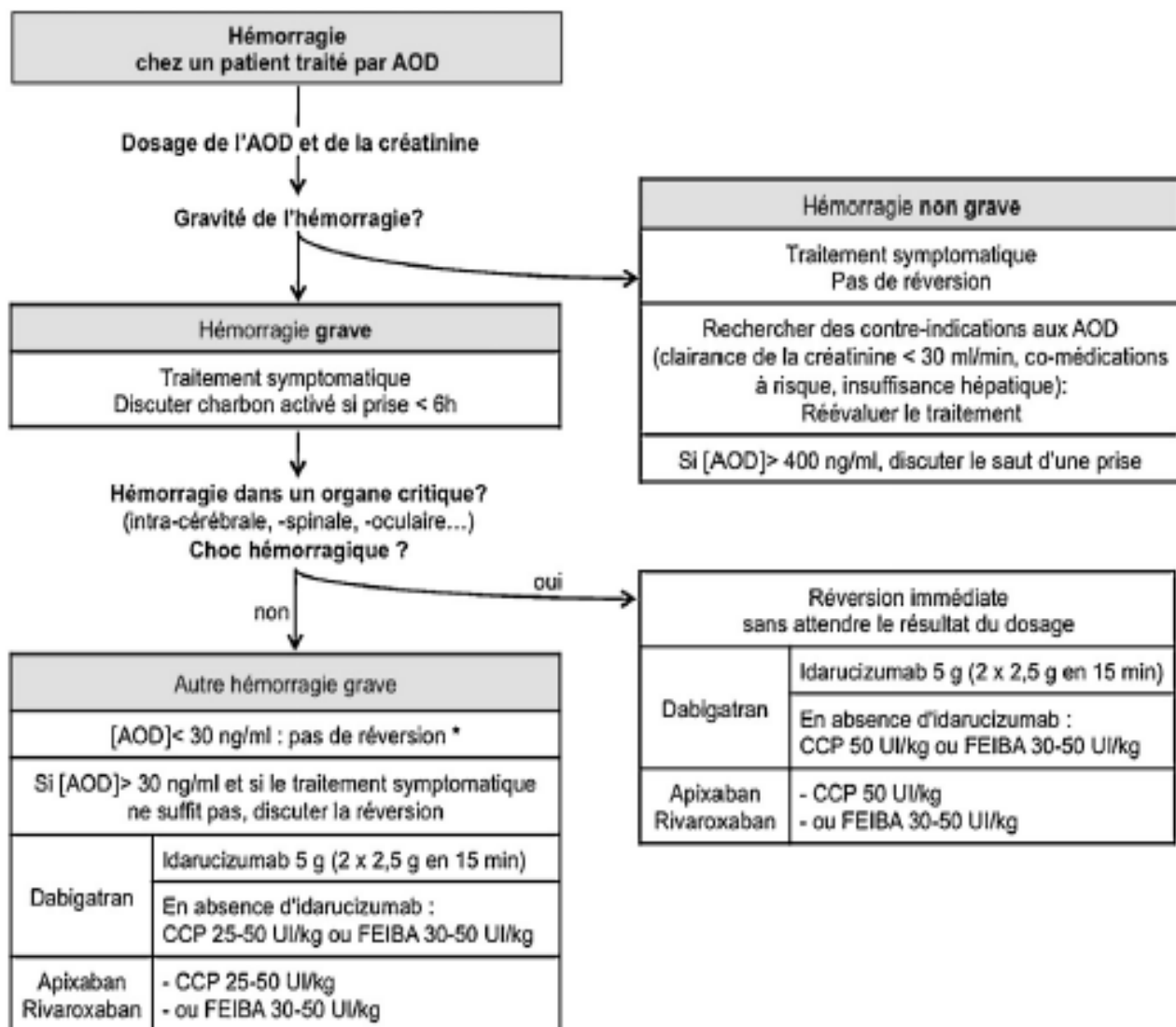
Annexe 5 : Synthèse des essais cliniques de phase III concernant le rivaroxaban

Synthèse des essais cliniques de phase III concernant le rivaroxaban			
Essai Clinique	Indication	Traitement	Résultats
RECORD 1 [171]	Prévention MTEV après PTH	Rivaroxaban 10mg/j pdt 35 jours vs Enoxaparine 40mg/j pdt 35 jours	Objectif principal (MTEV) : Rivaroxaban supérieur à l'Enoxaparine ($p<0,001$) Saignement majeur : pas de différence significative
RECORD 2 [172]	Prévention MTEV après PTH	Rivaroxaban 10mg/j pdt 31-39 jours vs Enoxaparine 40mg/j pdt 10-14 jours	Objectif principal (MTEV) : Rivaroxaban supérieur à l'Enoxaparine ($p<0,001$) Saignement majeur : pas de différence significative ($p=0,25$)
RECORD 3 [89]	Prévention MTEV après PTG	Rivaroxaban 10mg/j pdt 10-14 jours vs Enoxaparine 40mg/j pdt 10-14 jours	Objectif principal (MTEV) : Rivaroxaban supérieur à l'Enoxaparine ($p<0,001$) Saignement majeur : pas de différence significative
RECORD 4 (147)	Prévention MTEV après PTG	Rivaroxaban 10mg/j pdt 10---14 jours vs Enoxaparine 2x30mg/j pdt 10---14 jours	Objectif principal (MTEV) : Rivaroxaban supérieur à l'Enoxaparine ($p=0,0118$) Saignement majeur : pas de différence significative ($p=0,1096$)
ROCKET- AF [108]	Prévention de l'AVC dans la fibrillation auriculaire non valvulaire	Rivaroxaban 20mg/j vs. Warfarine (INR 2-3)	Objectif principal (AVC, embolie systémique) : Rivaroxaban non-inférieur à la Warfarine ($p<0,001$) Taux de saignement : pas de différence significative ($p=0,44$), mais moins de saignements intracrâniens sous Rivaroxaban ($p=0,02$)
EINSTEIN- DVT [173]	Traitement de la TVP aiguë	Rivaroxaban 2x15mg/j pdt 3 semaines puis 20mg/j pdt 3-6-12 mois vs Enoxaparine suivie d'AVK pdt 3-6-12 mois	Objectif principal (récidive de MTEV) : Rivaroxaban non-inférieur à l'Enoxaparine puis AVK ($p=0,003$) Taux de saignements : significativement moins de saignements dans le groupe Rivaroxaban ($p=0,003$)
EINSTEIN-PE [91]	Traitement de l'embolie pulmonaire symptomatique	Rivaroxaban 2x15mg/j pdt 3 semaines puis 20mg/j pdt 3-6-12 mois vs Enoxaparine suivie d'AVK pdt 3-6-12 mois	Objectif principal (récidive de MTEV) : Rivaroxaban non-inférieur l'Enoxaparine puis AVK ($p=0,003$) Taux de saignements : significativement moins de saignements dans le groupe Rivaroxaban ($p=0,003$)
EINSTEIN-Extension [173]	Traitement étendu après MTEV	Rivaroxaban 20mg/j vs placebo pour une durée de 6-12 mois après traitement habituel (6-12 mois) dans la population EINSTEIN-DVT	Objectif principal (récidive de MTEV) : Rivaroxaban supérieur au placebo ($p<0,001$) Saignement majeur : pas de différence significative ($p=0,11$)
ATLAS CAS-TIMI51 [174]	Syndrome Coronaire Aigu	Rivaroxaban 2,5 mg 2x/j pdt 13-31 mois après un SCA vs placebo	Objectif principal (diminution de la mortalité cardiovasculaire : significativement supérieur ($p=0,002$) Taux de saignements : intracrânien augmenté ($p=0,009$), non lié au pontage coronarien augmenté ($p<0,001$), fatal : pas de différence significative ($p=0,66$)
MAGELLAN [105]	Prévention MTEV lors d'un événement médical aigu	Rivaroxaban 1x10mg pendant 35 jours vs Enoxaparin 1x40mg pdt 10jours	Objectif principal (MTEV) : Rivaroxaban supérieur ($p=0,002$) Taux de saignement : Augmentation significative du risque de saignement ($p<0,001$)

Annexe 6 : Synthèse des essais cliniques de phase III concernant l'apixaban

Synthèse des essais cliniques de phase III concernant l'apixaban			
Essai Clinique	Indication	Traitement	Résultats
ADVANCE 1	Prévention de la MTEV après PTG	Apixaban 2 x 2,5 mg/j pdt 10-14 jours vs Enoxaparine 2x30mg/j pdt 10-14 jours	Objectif principal (MTEV) : Apixaban ne démontre pas sa non-infériorité comparé à l'Enoxaparine (p=0,06) Taux de saignement : significativement moins dans le groupe Apixaban (p=0,03)
ADVANCE 2 [175]	Prévention de la MTEV après PTG	Apixaban 2 x 2,5 mg/j pdt 10-14 jours vs Enoxaparine 40mg/j pdt 10-14 jours	Objectif principal (MTEV) : Apixaban non- inférieur à l'Enoxaparine (p<0,001) Taux de saignement : pas de différence significative (p=0,09)
ADVANCE 3 [176]	Prévention de la MTEV après PTH	Apixaban 2 x 2,5 mg/j pdt 35 jours vs Enoxaparine 40mg/j pdt 35 jours	Objectif principal (MTEV) : Apixaban supérieur à l'Enoxaparine (p<0,001) Taux de saignement : pas de différence significative
ARISTOTLE [109]	Prévention de l'AVC chez les patients porteurs d'une fibrillation atriale non valvulaire	Apixaban 2x5mg vs. Warfarine (INR 2-3)	Objectif principal (AVC et embolie systémique) : Apixaban supérieur à la Warfarine (p=0,01) Taux de saignement : significativement moins de saignement majeur (p<0,001) et d'AVC hémorragiques (p<0,001)
AVERROES [177]	Prévention de l'AVC chez les patients porteurs d'une fibrillation atriale non valvulaire	Apixaban vs Aspirine	Objectif principal (saignement) : pas d'augmentation du risque hémorragique significative (p=0,19)
AMPLIFY [178]	Traitement de la TVP aigue	Apixaban 10mg 2/j pdt 7j puis 5mg 2/j pdt 6 mois vs HBPM puis warfarin	Objectif principal (MTEV ou décès) : l'Apixaban est non inférieur au TTT de référence Taux de saignement : significativement moins de risque hémorragique (p<0,001) pour l'Apixaban
AMPLIFY-EXT [170]	Traitement étendu après TVP	Apixaban 2 x 2,5 mg ou 5mg vs placebo pdt 12 mois après un ttt initial	Objectif principal (MTEV ou décès) : Apixaban supérieur au placebo pour les 2 doses (p<0,001) Taux de saignement : pas de différence significative
APPRAISE [110]	Syndrome coronaire aigu	Aspirine et Apixaban 2 x 5mg vs aspirine et placebo	Objectif principal (mortalité, IDM, AVC) : Apixaban ne démontre pas sa non-infériorité au placebo (p=0,51) Taux de saignement : Augmentation du risque hémorragique (p<0,001)
ADOPT [111]	Prévention de MTEV en milieu médical	Apixaban 2 x 2,5mg (30jours) vs Enoxaparin 1 x 40mg (6-14 j)	Objectif principal (mortalité CV) Apixaban ne démontre pas de supériorité (p=0,44) Taux de saignement : significativement plus de saignements (p=0,04)

Annexe 7: Algorithme de prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD.



Annexe 8 : Carte du Groupe interdisciplinaire Trousseau (GITA) destinée au suivi des patients sous AOD [162]

« Mieux vaut prévenir que guérir »

À lire attentivement et à relire souvent.

- Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un anticoagulant.
 - Ce carnet-conseils a pour but de vous informer sur ce que vous devez savoir et respecter concernant votre traitement.
 - Les médicaments anticoagulants vous protègent contre la survenue de « caillots » ou thromboses dans les vaisseaux (phlébites, qui peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire, accidents vasculaires cérébraux par infarctus cérébral, etc ...).
 - Les 3 nouveaux médicaments disponibles **par voie orale** sont le :
 - Pradaxa® ou dabigatran éxilate
 - Xarelto® ou rivaroxaban
 - Eliquis® ou apixaban
 - Votre médecin vous a prescrit l'un de ces médicaments pour une période limitée, ou a prolongée dans le temps.
- Dans votre cas particulier, votre médecin a jugé que l'un de ces 3 nouveaux médicaments était plus adapté à votre traitement que les antivitamines K. Il est au moins aussi efficace et sûr que ceux-ci, et d'utilisation plus commode puisqu'il ne nécessite pas de surveillance régulière de la coagulation (INR), ni d'adaptation de posologie. Néanmoins, c'est un anticoagulant puissant et, à ce titre, il doit faire l'objet d'une attention particulière.
- Il est recommandé de lire et de relire régulièrement la notice de votre médicament.**

Les saignements sont le principal risque de tout traitement anticoagulant

De ce fait, les nouveaux, comme les anciens anticoagulants, peuvent être à l'origine de saignements anormaux plus ou moins sévères

- ecchymoses au niveau de la peau, hématomes musculaires, saignements de plaies ou de blessures, saignement en cas d'intervention

chirurgicale, de traumatisme, de chute, de sport violent... Il est conseillé de surveiller la couleur de vos urines et de vos selles. Les injections intramusculaires et les infiltrations sont contre-indiquées.

La survenue d'un saignement extériorisé ou l'apparition de signes évocateurs d'un saignement interne non visible (voir tableau) doit vous conduire à informer votre médecin. S'il vous est possible de voir votre médecin dans un délai de 12 heures, alors vous pouvez ajourner la prise de votre médicament jusqu'à la consultation.

Vous pouvez prévenir les incidents ou accidents hémorragiques :

- en limitant le risque de traumatisme et de chute, en évitant les sports dangereux et
- en évitant la prise de certains médicaments courants comme l'Aspirine et médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires, sauf s'ils vous ont été prescrits par votre médecin. Le paracétamol sous toutes ses formes (Doliprane, Efferalgan, etc...) est autorisé.

Saignements visibles	Saignements internes non visibles
• saignement des gencives • saignement du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale) • apparition de « bleus » (ecchymoses, hématomes) • présence de sang dans les urines • règles anormalement abondantes • présence de sang rouge dans les selles ou selles noires • vomissements ou crachats sanglants • saignement qui ne s'arrête pas	• fatigue inhabituelle • essoufflement anormal • pâleur inattendue • mal de tête ne cédant pas au traitement • malaise insolite

Régime alimentaire

Les nouveaux anticoagulants oraux ne nécessitent pas de régime alimentaire particulier.

Médicaments associés

Certains médicaments peuvent modifier l'action de votre médicament, c'est-à-dire augmenter son action (risque de saignement) ou la diminuer (risque d'échec du traitement).

Bibliographie



- [1] Ageno, W. and F. Dentali, Venous thromboembolism and arterial thromboembolism. Many similarities, far beyond thrombosis perse. *Thromb Haemost*, 2008. 100(2) : p 181-183.
- [2] Stevens, A, et al, Anatomie pathologique. 2004 : De Boeck Supérieur.
- [3] de Médecine Vasculaire, S.F, C. de médecine vasc, and C.F. de Pathologie Vasculaire, Traité de médecine vasculaire. Tome 2 : Maladies veineuses, lymphatiques et microcirculatoires, thérapeutique. 2012 : Elsevier Health Sciences France.
- [4] López, J.A. and J. Chen, Pathophysiology of venous thrombosis. *Thrombosis Research*, 2009. 123 : p S30-S34.
- [5] Denis, C.V. and D.D. Wagner, Platelet adhesion receptors and their ligands in mouse models of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. 27(4) : p. 728-39.
- [6] Symons, B.P. and M. Westaway, Virchow's Triad and spinal manipulative therapy of the cervical spine. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 2001. 45 (4) : p. 225-231.
- [7] Mackman, N, Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*, 2008. 451 (7181) : p. 914-918.
- [8] Jobin, F, La thrombose. 1995 : Presses Université Laval. 86-89.
- [9] Armand-Perroux, A. and M.T. Barrellier, La thrombose veineuse : quoi de neuf? *Réanimation*, 2008. 17 (8) : p. 736-744.

- [10] Pr Marc HUMBERT, F.P, Gérald SIMONEAU Thromboses veineuseprofonde et embolie pulmonaire. LA REVUE DU PRATICIEN 52, 2002 : p. 555.
- [11] Parent, F. and G. Simonneau, Embolie pulmonaire : histoire naturelle, diagnostic, traitement. Encycl. Méd. Chir, Pneumologie, 2003 : p. 6-024.
- [12] Comment reconnaître une embolie pulmonaire ? internet, disponible sur : <http://www.amelissante.fr/embolie-pulmonaire/comment-reconnaitre-une-embolie-pulmonaire.html>.
- [13] International Consensus Statement. Prevention of thromboembolism. International Angiology 1997: p. 3-38.
- [14] Bénard,  , A. Lafuma, and P. Ravaud,  pid miologie de la maladie thromboembolique veineuse. La Presse Médicale, 2005. 34 (6) : p. 415-419.
- [15] Dh te, R, et al, Venous thromboembolism in medical inpatients : prophylaxis with low-weight heparin in a university hospital and prevalence of thromboembolic events. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2001. 7 (1) : p. 16-20.
- [16] Oger, E., Incidence of venous thromboembolism : a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thrombosis and haemostasis, 2000. 83 (5) : p. 657-660.

- [17] Oger, E, K. Lacut, and P.Y. Scarabin, Thrombose veineuse profonde : épidémiologie, facteurs de risque acquis. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 2002. 51 (3) : p. 124-128.
- [18] EMMERICH, J, Fréquence et facteurs de risque de la maladie veineuse thrombo-embolique: Maladie veineuse thrombo-embolique. La Revue du praticien, 2003. 53 (1) : p. 14-19.
- [19] Delsart, D, et al, Thrombose veineuse : diagnostic et traitement. Médecine d'urgence, 2007. 25 : p. 190-10.
- [20] Juillard-Delsart, D, et al, Thrombose veineuse : diagnostic et traitement. Encycl. Méd. Chir, Urgences, 2000 : p. 24-038.
- [21] Léger, P, et al, Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. EMC - Cardiologie-Angéiologie, 2004. 1 (1) : p. 80-96.
- [22] Quéré, I, et al, Les thromboses veineuses distales : problématique de leur diagnostic et de leur traitement. La Revue de Médecine Interne, 2008. 29 (6) : p. 491-497.
- [23] Girard, P, Approche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse. La Presse Médicale, 2005. 34 (19) : p. 1418-1426.
- [24] Bounameaux, H. and A. Perrier, Approche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse. Sang Thrombose Vaisseaux, 1999. 11 (5) : p. 327-36.

- [25] Ljungqvist, M, et al, Evaluation of Wells score and repeated D-dimer in diagnosing venous thromboembolism. *European Journal of Internal Medicine*, 2008. 19 (4) : p. 285-288.
- [26] Elf, J.L, et al, Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study. *Thrombosis Research*, 2009. 123 (4) : p. 612-616.
- [27] Engelberger, R.P, et al, Comparison of the diagnostic performance of the original and modified Wells score in inpatients and outpatients with suspected deep vein thrombosis. *Thrombosis Research*, 2011. 127 (6) : p. 535-539.
- [28] Aubert, F. and P. Guittard, *Thromboses veineuses. L'essentiel médical de poche*, 1995 : p. 66-70.
- [29] Sors H, M.H, *Embolies pulmonaires aiguës. Epidémiologies, physiopathologie, diagnostic et évolution. Encycl. Med. Chir. (Paris)*, 6024 B20 10 p. 1990.
- [30] J, B, *Les signes cliniques de l'embolie pulmonaire. Artères et Veines*. 1990 : p. 162
- [31] Sanchez, O, et al, *Traitement de la maladie thromboembolique veineuse. La Presse Médicale*, 2005. 34 (19) : p. 1427-1434.

- [32] Bourgain, R, et al, La Thrombose Artérielle : Interactions Entre La Paroi Artérielle, Les Plaquettes Et Les Protéines Plasmatiques. Acta Clinica Belgica, 1975. 30 (3) : p. 159-166.
- [33] Camm, A.J, et al, Guidelines for the management of atrial fibrillation. European heart journal, 2010 : p. ehq278.
- [34] OMS /Maladies cardiovasculaires [Internet]. WHO. [cité 13 janv 2015], Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>.
- [35] Strong, K, C. Mathers, and R. Bonita, Preventing stroke : saving lives around the world. The Lancet Neurology, 2007. 6 (2) : p. 182-187.
- [36] Béjot, Y, et al, Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. médecine/sciences, 2009. 25 (8-9) : p. 727-732.
- [37] Dujardin, J.J and J.P Cambou, Épidémiologie de l'infarctus du myocarde. EMC - Cardiologie-Angéiologie, 2005. 2 (4) : p. 375-387.
- [38] Beat Bundi, J.L, Jürg Zuber, Tom Wagels, Beat Frauchiger, Diagnostic et traitement de l'AOMI : aspects de la médecine ambulatoire disponible sur : www.medicalforum.ch/docs/smf/2013/45/fr/fms-01691.pdf. 2016.
- [39] Hoffbrand, A.B.m.A.V, Hématologie / Thrombose et Thrombophilie. 1.1 thrombose artérielle : facteurs de risque. P 152.
- [40] Martine Aiach, M.G., Les traitements antithrombotiques : Quels sont les facteurs de risque et les mécanismes des thromboses artérielles ?

- [41] Vasculaire, C.N.d.E.d.M, SEMIOLOGIE VASCULAIRE disponible sur
:<http://pathologiecardiovasculaire.edu.umontpellier.fr/files/2012/12/SemioVasc.pdf>.
- [42] HAS et ANSM, « Bon usage des agents antiplaquettaires », recommandations de bonne pratique, PLACE DES antiplaquettaires dans la maladie athéromateuse. juin 2012.
- [43] Mc Lean, J, The thromboplastic action of cephalin. American Journal of Physiology-Legacy Content, 1916. 41 (2) : p. 250-257.
- [44] Nader, H.B, et al, Development of new heparin-like compounds and other antithrombotic drugs and their interaction with vascular endothelial cells. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2001. 34 (6) : p. 699-709.
- [45] Brinkhous, K, et al, The inhibition of blood clotting : an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. American Journal of Physiology-Legacy Content, 1939. 125 (4) : p. 683-687.
- [46] Abildgaard, U, Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 1968. 21 (1) : p. 89-91.

- [47] Rosenberg, R.D. and P.S. Damus, The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *Journal of Biological Chemistry*, 1973. 248 (18) : p. 6490-6505.
- [48] Tanaka, K.A and J.H Levy, Regulation of Thrombin Activity Pharmacologic and Structural Aspects. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2007. 21 (1) : p. 33-50.
- [49] Riera, H, et al, Place des héparines et des héparinoïdes de synthèse dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 2007. 3 (9) : p. 22-33.
- [50] Li, W, et al, Structure of the antithrombin-thrombin heparin ternary complex reveals the antithrombotic mechanism of heparin. *Nature structural & molecular biology*, 2004. 11 (9) : p. 857-862.
- [51] Rau, J, et al, Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007. 5 (s1) : p. 102-115.
- [52] Hirsh, J, et al, Parenteral anticoagulants : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest Journal*, 2008. 133 (6_suppl) : p. 141S-159S.
- [53] Barritt, D. and S. Jordan, Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism : a controlled trial. *The Lancet*, 1960. 275 (7138) : p. 1309-1312.

- [54] Elalamy, I, Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités. EMC-Hématologie, 2010. 5 : p. 1-12.
- [55] Collectif. Vidal 2009 le dictionnaire. Edition 85 ; 2009.
- [56] Kettani N. Le guide des médicaments au Maroc GMM. Edition 3 ; Médika 2008.
- [57] Mueller, R.L. and S. Scheidt, History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. Circulation, 1994. 89 (1) : p. 432-49.
- [58] Wardrop, D. and D. Keeling, The story of the discovery of heparin and warfarin. Br J Haematol, 2008. 141 (6) : p. 757-63.
- [59] Allen, E.V, N.W. Barker, and J.M. Waugh, A preparation from spoiled sweet clover : [3,3'-methylene-bis-(4-hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood : a clinical study. Journal of the American Medical Association, 1942. 120 (13) : p. 1009-1015.
- [60] Link, K.P, The discovery of dicumarol and its sequels. Circulation, 1959. 19 (1) : p. 97-107.
- [61] Baer, S, et al, Clinical experiences with warfarin (coumadin) sodium as an anticoagulant. J Am Med Assoc, 1958. 167(6) : p. 704-8.

- [62] Stenflo, J, et al, Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. Proc Natl Acad Sci USA, 1974. 71 (7) : p. 2730-3.
- [63] Faure, S, Antivitamines K. Actualités Pharmaceutiques, 2013. 52(524) : p. 57-61.
- [64] Lorient, M.A. and P. Beaune, La vitamine K époxyde réductase : du sang neuf dans les traitements anticoagulants oraux. La Revue de Médecine Interne, 2006. 27 (12) : p. 979-982.
- [65] Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance, internet, disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSMrapport_NACOs-avril+2014.pdf.
- [66] UMVF. Item 175: Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique. 2010/ 2011 p. 11 - 5.
- [67] Jacqueline Conard. les AOD au Congrès de l'ISTH à Toronto, juin 2015 [Internet]. 06 octobre 2015. Disponible sur : <http://www.gitathrombose.org/data/ModuleGestionDeContenu/FlashActualite/NACO/945.asp>.
- [68] Retrait du marché de l'anticoagulant melagatran/ximelagatran, <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-de-presse/Retrait-du-marche-de-l-anticoagulant-melagatran-ximelagatran>.

- [69] Eriksson, B.I, et al, The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost*, 2003. 1(12) : p. 2490-6.
- [70] Fiessinger, J.N, et al, Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *Jama*, 2005. 293(6) : p. 681-9.
- [71] Olsson, S.B., Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III) : randomised controlled trial. *Lancet*, 2003. 362 (9397) : p. 1691-8.
- [72] Kaul, S, G.A. Diamond, and W.S. Weintraub, Trials and tribulations of non-inferiority: the ximelagatran experience. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 46(11): p. 1986-95.
- [73] ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance. [Internet]. 2012juill p.34. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf.
- [74] Ollier, E. and X. Delavenne, [Direct oral anticoagulant, useful pharmacological characteristics in clinical practice]. *Therapie*, 2015. 70 (3) : p. 243-9.

- [75] Leblanc, R.M., Les anticoagulants oraux directs. Option/Bio, 2015. 26 (531) : p. 22-24.
- [76] Alexandra J-F, B.B, Boudaoud L, Bougeois B, Bouton V, Casalino E, et al, Propositions d'aide au bon usage des Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) au sein du Groupement Hospitalier des Hôpitaux de Paris-Nord Val-de Seine (GHUPNVS).
- [77] Ansell, J, et al, Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest Journal, 2008. 133(6_suppl): p. 160S-198S.
- [78] Simonnet, V, et al, Antivitamines K : utilisation pratique. 2003.
- [79] Blech, S, et al, The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. Drug metabolism and disposition, 2008. 36(2) : p. 386-399.
- [80] Raghavan, N, et al, Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans. Drug Metabolism and Disposition, 2009. 37 (1) : p. 74-81.
- [81] Ollier, E. and X. Delavenne, Données pharmacologiques utiles pour une bonne utilisation des anticoagulants oraux directs. Thérapie, 2015. 70 (3) : p. 243-249.

- [82] Sié, P, Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD). La Presse Médicale, 2015. 44 (7–8) : p. 772-778.
- [83] Sié, P, Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD). La Presse Médicale, 2015. 44 (7) : p. 772-778.
- [84] Yavordios, S, Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase. Revue Francophone des Laboratoires, 2014. 2014 (463) : p. 37-51.
- [85] Questions et réponses sur l'utilisation du rivaroxaban (Xarelto) dans la pratique. Revue Medicale Suisse, 2013.
- [86] Delavenne, X, Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. La Presse Médicale, 2013. 42 (9, Part 1) : p. 1206-1212.
- [87] Kaatz, S, et al, Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. American journal of hematology, 2012. 87 (S1) : p. S141-S145.
- [88] Salem, J.E. and J.S. Hulot, Pharmacologie des anti-Xa et mécanismes d'action. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements, 2014. 6 (2) : p. 79-85.
- [89] Turpie, A.G.G, et al, Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4) : a randomised trial. The Lancet. 373 (9676) : p. 1673-1680.

- [90] Agnelli, G, et al, Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 2013 (369) : p. 799-808.
- [91] Investigators, E.P, Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl j Med*, 2012. 2012 (366) : p. 1287-1297.
- [92] Nagarakanti, R, et al, Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*, 2011. 123(2) : p. 131-136.
- [93] Haute Autorité de Santé Fibrillation auriculaire non valvulaireQuelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®), internet, disponible sur :
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201307/fs_bum_naco_v5.pdf.
- [94] Eikelboom, J.W, et al, Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *New England Journal of Medicine*, 2013. 369 (13) : p. 1206-1214.
- [95] Sié, P, et al, Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct : Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2011. 30 (9) : p. 645-650.

- [96] Niksic, L, P. Saudan, and F. Boehlen, Anticoagulation chez l'insuffisant rénal. *Revue Medicale Suisse*, 2006. 55 : p. 586.
- [97] Krzesinski, J.M., Nouveaux AntiCoagulants Oraux et risques liés à l'insuffisance rénale et à des interactions médicamenteuses. 2014.
- [98] Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Résumé des Caractéristiques du Produit PREVISCAN 20 mg (fluindione) [Internet]. [cité 2015 févr 23] ; Available from: <http://agenceprd.anism.sante.fr/php/ecodex>.
- [99] Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Résumé des Caractéristiques du Produit COUMADINE 2 mg (warfarine) [Internet]. [cité 2015 févr 23] ; Available from: <http://agenceprd.anism.sante.fr/php/ecodex/>.
- [100] Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Résumé des Caractéristiques du Produit MINISINTROM 1mg (acénocoumarol) [Internet]. [cité 2015 févr 23] ; Available from: <http://agenceprd.anism.sante.fr/php/ecodex/>.
- [101] Conard, J, M. Horellou, and M. Samama, Crossesse et maladie thromboembolique veineuse. A propos des recommandations nord-américaines et. *Journal des maladies vasculaires*, 2009. 34 : p. 30048.
- [102] Kossorotoff, M, et al, Recommandations formalisées d'experts : prise en charge de l'AVC par le réanimateur. Particularités pédiatriques (nouveau-né exclu). *Revue Neurologique*, 2012. 168(6–7): p. 527-532.

- [103] Pouyanne, P, et al, Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross sectional incidence study. *Bmj*, 2000. 320 (7241) : p. 1036.
- [104] Connolly, S.J, et al, Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361 (12): p. 1139-1151.
- [105] Cohen, A.T, et al, Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*, 2013. 368 (6) : p. 513-523.
- [106] Buller, H. EINSTEIN DVT : oral rivaroxaban versus standard therapy in the initial treatment of symptomatic deep vein thrombosis and long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. in *European Society of Cardiology meeting, Stockholm, August. 2010.*
- [107] Buller, H.R, Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism : a pooled analysis of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies. *Blood*, 2012. 120 (21) : p. 20-20.
- [108] Patel, M.R, et al, Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365 (10) : p. 883-891.
- [109] Granger, C.B, et al, Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365 (11) : p. 981-992.

- [110] Alexander, J.H, et al, Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. New England Journal of Medicine, 2011. 365 (8) : p. 699-708.
- [111] Goldhaber, S.Z, et al, Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. New England Journal of Medicine, 2011. 365 (23): p. 2167-2177.
- [112] Martindale, The Complete Drug Reference. 36th éd. The Pharmaceutical Press. 2009.
- [113] Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Thériaque [Internet]. [cité 2015 avr 9] ; Available from: <http://www.theriaque.org>.
- [114] European Medicines Agency EMA. Pradaxa Annexe 1- Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
- [115] HAS. Commission de la transparence Pradaxa. [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201203/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf.

- [116] European Medicines Agency EMA. Xarelto Annexe 1 -Résumé des caractéristiques du produit [Internet] Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000944/WC500057109.pdf.
- [117] HAS. Commission de la Transparence Xarelto (Fibrillation Atriale) [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_1242080/fr/xarelto-avc-avis-ct11771.
- [118] European Medicines Agency EMA. Eliquis Annexe 1-Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
- [119] ANSM, Tésaurus des interactions médicamenteuses, Décembre 2012.
- [120] Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE.
- [121] Thesaurus des interactions medicamenteuses - ANSM. [Internet]. 2012. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf

- [122] Verstuyft, C, et al, A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for predicting the impact of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on fluindione and acenocoumarol during induction therapy. *Clinical pharmacokinetics*, 2012. 51 (1) : p. 41-53.
- [123] Camm, A.J, et al, 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European heart journal*, 2012 : p. ehs 253.
- [124] Wadelius, M, et al, The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood*, 2009. 113 (4) : p.784-792.
- [125] Pare, G, et al, Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*, 2013 : p. CIRCULATIONAHA. 113.001233.
- [126] Detournay, B., Coût direct des AVK en France. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 2016. 8 (2) : p. 174-179.
- [127] de Pouvourville, G, Anticoagulants d'action directe: une revue de la littérature des études coût/efficacité en Europe. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 2016. 8 (2) : p. 180-191.
- [128] Lee, S, et al, Cost–Effectiveness of Rivaroxaban Compared to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 2012. 110(6) : p. 845-851.

- [129] Davidson, T, et al, Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *European Heart Journal*, 2012.
- [130] Limone, B.L, et al, Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. *PloS one*, 2013. 8 (4) : p. e62183.
- [131] Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Etude de l'Assurance Maladie sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. [Internet]. 2013. Disponible sur : www.ansm.fr.
- [132] Eusébio, J, et al, Maladies cardiovasculaires, antiagrégants, anticoagulants et risque hémorragique. *Rev Med Suisse*, 2010. 6: p. 1942-50.
- [133] Doupagne, G. and J. Petermans, Anticoagulation chez les patients âgés en fibrillation auriculaire. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 2012. 12 (72) : p. 267-272.
- [134] Lafuente-Lafuente, C, É. Pautas, and J. Belmin, Anticoagulation du sujet âgé : nouveautés thérapeutiques. *La Presse Médicale*, 2013. 42 - (2) : p. 187-196.
- [135] Pernod, G, et al, Questions – réponses sur l'utilisation du rivaroxaban pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. *Journal des Maladies Vasculaires*, 2012. 37 (6) : p. 300-310.

- [136] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé schéma commun antivitamines k (AVK) [Internet]. Disponible sur : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbebcb448.pdf.
- [137] Emile, C., M.M. Samama, and L.L Flem, Les nouveaux anticoagulants Rôle du biologiste et influence sur les examens de la coagulation. Option/Bio, 2013. 24(495) : p. 19-22.
- [138] La pharmacologie médicale en ligne. Hémostase : Antagonistes de la vitamine K [intenet]. Disponible sur : <http://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/antagonistes-de-la-vitamine-k-avk>.
- [139] De Caterina, R, et al, New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. Journal of the American College of Cardiology, 2012. 59 (16) : p. 1413-1425.
- [140] Douxfils, J, et al, Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Thromb Haemost, 2012. 107 (5) : p. 985-997.
- [141] Van Ryn, J, et al, Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thrombosis & Haemostasis, 2010. 103 (6) : p. 1116.

- [142] Huisman, M.V, et al, Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thrombosis and haemostasis*, 2012. 107 (5): p. 838.
- [143] Emile, C., M.M. Samama, and L. Le Flem, Les nouveaux anticoagulants Rôle du biologiste et influence sur les examens de la coagulation. *Option/Bio*, 2013. 24 (495) : p. 19-22.
- [144] Emile, C, Mesure ponctuelle des anticoagulants oraux directs : intérêt et principe. *Option/Bio*, 2015. 26 (530) : p. 24-25.
- [145] Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [Internet]. Disponible sur : http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/Surdosage_avk_recommandations.pdf.
- [146] Gestion d'un surdosage et d'un accident en anticoagulants [Internet]. 2012. Disponible sur : <http://www.realitescardiologiques.com/wpcontent/uploads/2012/01/071.pdf> réalités Cardiologiques # 283, Janvier 2012 : p. 27-31.
- [147] Lafuente-Lafuente C, O.C, Belmin J, Les nouveaux anticoagulants oraux. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*. 2012 Juin : p. 144-150.
- [148] Schiele, F, et al, A specific antidote for dabigatran : functional and structural characterization. *Blood*, 2013. 121(18) : p. 3554-3562.

- [149] Lu, G, et al, A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. Nat Med, 2013. 19 (4): p. 446-451.
- [150] Schulman, S, et al, Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. New England Journal of Medicine, 2009. 361(24): p. 2342-2352.
- [151] Vaillant, F, A. Spinewine, and B. Sneyers, Dabigatran versus warfarine dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse aiguë : Étude RECOVER. Pharmactuel, 2010. 43 (3).
- [152] Schulman, S, et al, Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. New England Journal of Medicine, 2013. 368(8) : p. 709-718.
- [153] Prescrire. rivaroxaban et fibrillation auriculaire. Prescrire. juillet 2012 ; 32 (345) : 488-492.
- [154] Chevalier, P, FA et nouvel anticoagulant oral : le Rivaroxaban utile. Analyse : Centre Académique de Médecine Générale, UCL, minervanovembre, 2011. 10 (9).
- [155] HAS. Commission de la transparence Xarelto : traitement des TVP et prévention des récives. [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf.

- [156] HAS. Commission de la transparence Xarelto : traitement des EP et prévention des récurrences. [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT12699_XARELTO_15_20mg_EI_CT12699_Avis%20POST%20OBS.pdf.
- [157] HAS. Fibrillation auriculaire: Actes et prestations/ Affection de longue durée. 2015 juill <http://www.esculape.com/cardiology/fa-HAS-2015.pdf>.
- [158] Konstantinides, S, et al, 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European heart journal, 2014 : p. ehv283.
- [159] ANSM. Recommandations de bonne pratique -Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. 2009 déc http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0d9dde31597a32d4f5c315a7690521.pdf
- [160] Drouet, L, Rapport de l'ANSM sur les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Sang Thrombose Vaisseaux, 2014. 26(5) : p. 225-229.
- [161] Michiels, Y. and F. Pillon, Surveiller un traitement par AVK, une nouvelle mission pour le pharmacien. Actualités Pharmaceutiques, 2013. 52(522) : p. 42-45.

- [162] Rua De Lima, C, D. Léger, and A. Desmoulière, Maîtriser la dispensation des anticoagulants oraux directs pour améliorer la qualité de vie des patients. *Actualités Pharmaceutiques*, 2015. 54 (548) : p. 41-44.
- [163] Godier, A and C.M Samama, Les nouveaux anticoagulants vont-ils changer la donne ? *Journal des Maladies Vasculaires*, 2010. 35(3) : p. 146-154.
- [164] Sevestre, M.A, et al, Optimisation de l'interrogatoire dans l'évaluation du risque de maladie thromboembolique veineuse : l'étude OPTIMEV. *Journal des Maladies Vasculaires*, 2005. 30 (4) : p. 217-227.
- [165] Faure, S. and J. Buxeraud, Les anticoagulants oraux directs ou AOD. *Actualités Pharmaceutiques*, 2014. 53 (541, Supplement) : p. 1-10.
- [166] Eriksson, B.I, et al, Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement : a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*, 2007. 370(9591): p. 949-956.
- [167] Eriksson, B.I, et al, Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). *Thromb Haemost*, 2011. 105(4) : p. 721-729.

- [168] Eriksson, B, et al, Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement : the RE-MODEL randomized trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007. 5(11) : p. 2178-2185.
- [169] Committee, R.-M.W, Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *The Journal of arthroplasty*, 2009. 24 (1) : p. 1-9.
- [170] Oldgren, J, et al, Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy : a randomized, double-blind, phase II trial. *European heart journal*, 2011. 32 (22) : p. 2781-2789.
- [171] Eriksson, B.I, et al, Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *New England Journal of Medicine*, 2008. 358 (26) : p. 2765-2775.
- [172] Kakkar, A.K, et al, Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty : a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2008. 372(9632) : p. 31-39.
- [173] Investigators, E, Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010. 2010(363) : p. 2499-2510.
- [174] Mega, J.L, et al, Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366 (1) : p. 9-19.

- [175] Lassen, M.R, et al, Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2) : a randomised double-blind trial. *The Lancet*. 375(9717) : p. 807-815.
- [176] Lassen, M.R, et al, Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *New England Journal of Medicine*, 2010. 363 (26) : p. 2487-2498.
- [177] Flaker, G.C, et al, Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin. *Stroke*, 2012. 43(12) : p. 3291-3297.
- [178] Agnelli, G, et al, Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 2013(368) : p. 699-708.

Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à 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

وأحس 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 وبآداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- 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.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

**مساهمة مضادات التخثر الفموية المباشرة
في علاج أمراض تخثر الدم
ومقارنتها بمضادات الفيتامين K**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: حنان قزيبيري

المزودة في: 18 نونبر 1992

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تخثر - مضادات الفيتامين K - مضادات التخثر الفموية المباشرة -
جلطة - أمراض تخثر الدم.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: محمد شاكور

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيد: كمال الدغمي

أستاذ في علم الدم السريري

السيد: سعاد بنكيران

أستاذ في علم الدم البيولوجي