

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB, BLIDA -1-  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE



## **Mémoire de fin d'études**

**En vue de l'obtention du diplôme de Master**

**En Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : SCIENCES BIOLOGIQUES**

*Option : BIOCHIMIE*

### **THÈME**

***Etude du statut métabolique chez les patients  
qui sont sous anticoagulants***

*Présenté par :*

**Soutenu le : 24/09/2020**

- *M<sup>elle</sup> Bouleghbar Kaouther*
- *M<sup>elle</sup> Kaidi Hadjer*
- *M<sup>elle</sup> Moussaoui Sara*

*Devant le jury :*

<b>Mme El-Mahdi I.</b>	<b>MAA</b>	<b>USDB 1</b>	<b>Présidente.</b>
<b>Mme Rouaki F.</b>	<b>MCB</b>	<b>USDB 1</b>	<b>Examinatrice.</b>
<b>Mme Eddaikra A.</b>	<b>MCB</b>	<b>USDB 1</b>	<b>Promotrice.</b>

*Promotion : 2019 – 2020*

# *Remerciements*

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux,*

*Qui nous a donné la force, le courage et la patience*

*D'accomplir ce modeste travail.*

*En guise de reconnaissance, on tient à témoigner nos sincères remerciements aux  
membres du jury,*

*Notre promotrice Madame **Eddaikra Atika** Maître de conférences au département  
De biologie et physiologie cellulaire de l'université SAAD DAHLAB de Blida.*

*Merci pour l'honneur que vous nous faites  
En présidant le jury de ce mémoire, nous vous remercions  
Encore pour votre précieuse collaboration  
Et pour l'intérêt que vous porterez à ce travail.*

*Merci d'avoir dirigé ce travail, de nous avoir proposé ce  
Sujet de thèse. La qualité de votre encadrement,  
Vos conseils et votre disponibilité ont permis la réalisation  
De ce travail. Merci de nous avoir fait confiance.*

*A Madame **El-Mahdi. I**, Maître assistante au département de biologie et physiologie  
cellulaire de l'université SAAD DAHLAB de Blida. pour votre collaboration  
D'accepter de présider ce travail.*

*A Madame **Rouaki. F** Maître de conférences au département de biologie et  
physiologie cellulaire de l'université SAAD DAHLAB de Blida. Pour votre  
gentillesse  
D'accepter d'examiner ce travail de fin d'étude*

*Nous avons l'honneur de bénéficier de vos  
Compétences et vos connaissances sur la thématique.*

*Merci pour le chef de laboratoire central de l'EPH Mr. **Ben Sefrassa. M**  
Et pour toute son équipe de travail*

*Nous sommes honorés de remercier tous ceux qui nous ont aidés*

*Pour garantir la continuité de ce travail en meilleures conditions*

*Pour tous les patients volontaires*

*Espérons nous que vous restiez en bonne santé*

# *Dédicace*

*Je commence au nom d'Allah, je remercie Dieu, qui m'entoure de ses soins  
Et de son tendre, Qui me mener de terminer ce modeste travail en bon conditions,  
D'être la aujourd'hui et d'écrire ces mots sincèrement...*

*A mes chers **grands parents**, pour leurs amours et leurs prières.  
A la mémoire de ma **grand-mère** paternel, Grâce à Dieu, son souhait a été réalisé.*

*A mes **merveilleux parents**, Que j'aime beaucoup  
La plus grande Grâce de Dieu, notre Etoile brillante dans la vie,  
Pour l'amour inconditionnel, leurs sacrifices, tendresse, confiance, espoir, ainsi que  
Les prières que vous m'avez portés toujours. Grand merci pour vous  
Je suis très fière d'être votre fille, Je voie ma vie en vous.*

*Je souhaite Que Dieu vous bénisse, vous garde et vous protège pour nous.*

*A **Salma**, mon âme sœur que j'adore, merci pour ta présence permanente à mes côtés.*

*A mes chers frères, **Mohammad** et **Younes**, pour leurs encouragements permanents.*

*A ma **chère tante Malika**, pour leur encouragement et leur soutien moral.*

*A ma **chère tante Rachida**, mon enseignante **Nassira** et **Mme. Houda**.*

*A ma promotrice **Dr. Eddaikra A**, pour avoir accepté d'encadré ce travail, pour leur  
aide et leur disponibilité tout au long de travail.*

*A mes **chères amies**, **Sihem**, **Meriem**, **Nesrine**, **Lilia**, **Rania**,*

***Romaissa** et **Yasmine** pour les journées inoubliables.*

*A ma **chère Hadjer Kaidi**, qui est l'une des grâces de Dieu, Grand merci pour toi.*

*A ma **chère Marwa Bouchoul**, pour leur encouragement et surtout leur fidélité.*

*A toutes personne qui m'avoir aidé de près ou de loin.*

*Je vous tous souhaite plus de joie, de courage et de réussites.*

*الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه*

*Boulegbar Kaouther ...*

# *Dédicace*

Je remercie **Dieu** de m'avoir donné la capacité de réfléchir, la patience, la santé et la chance d'avoir des bons conditionnements de travail.

**A mes très chers parents, Mon trésor dans cette vie**

Vous êtes toujours été mon école de patience, de confiance, d'espoir et d'amour, je vous remercie pour votre soutien, tendresse, amour, sacrifices, ainsi que vos prières tout au long de mes études.

En vous souhaitant une longue vie pleine de joie et de santé, Que Dieu vous gardes et vous protèges.

Vous êtes et resterez pour moi ma référence et la lumière qui illumine mon chemin.

Je suis très fière d'être votre fille

**A mon chère frère Zakaria**

Je voudrais vous exprimer à travers ces quelques mots tout l'amour et le respect que j'ai pour vous, votre présence à mes côtés, votre encouragement, votre soutien, m'ont toujours donnés du tonus pour aller de l'avant. Que Dieu vous aide à réussir dans la vie.

**A mes chères grands-mères**

Pour leurs prières tout au long de mes études

**A mes chères tantes ainsi que tante Dalila,**

Pour leurs appuis et leurs encouragements, ainsi que leurs soutiens moral.

**A ma promotrice Dr. Eddaikra. A**

Pour avoir accepté d'encadrer ce travail, pour leur aide et leur disponibilité tout au long de travail.

**A mes chères sœurs**

**Kaouther**

Tu es pour moi le symbole de l'optimiste, ton encouragement, aide, ton sourire a toujours m'a donné l'espoir, je suis très chanceuse d'être ta sœur

**Abir**

Pour sa présence dans ma vie, je suis très chanceuse d'être ta sœur en te souhaitant une vie pleine de bonheur, de réussite et de prospérité.

**Yousra**

Je te remercie d'être toujours avec moi malgré la distance, tu es toujours dans mon cœur.

**A mes chères copines**

Rania, Kaouther, Sihem, Nesrine, Nassiba, Selma, pour leurs aides, encouragements

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه

*Kaidi Hadjer...*



## *Dédicace*

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur, elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries » Marcel Proust.

*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours et qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que je leur dédie ce travail.*

***A ma très chère maman,** aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que je te dois ce que je suis. Tu m'as donné la vie, tu m'as éduqué, tu m'as comblé de ton amour et de ta tendresse. Il me faudra plus que les mots pour exprimer mon amour.*

***A mon très cher papa,** à celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenue toute ma vie, à celui qui je dois ce que je suis et ce que je serais. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude*

***A ma sœur et mon frère,** vous êtes mes meilleurs amis, vous avez toujours été présents à mes côtés pour me soutenir et m'encourager quand il le fallait, votre présence est une source de confort mais surtout de bonheur et de joie. Les mots me manquent pour vous exprimer à quel point je suis fière de vous deux. Ma petite sœur que j'admire pour son intelligence, sa compétence, son courage, et sa persévérance, mais aussi pour son sens des valeurs : sa bonté, son honnêteté et sa loyauté.*

***A ma grande famille,** merci pour votre amour. Vos encouragements m'ont été d'un grand soutien, vous vous êtes montrés de bons conseils, vous avez toujours été à l'écoute, veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon affection.*

***A mes cousines,** je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection, mon attachement, et ma gratitude. Je vous remercie pour tous les moments inoubliables que nous avons partagés, et pour tout le bonheur que vous me procurez, vous êtes ce que la vie offre de meilleur : des complices, des amies, et d'irremplaçables sœurs ! Que Dieu nous*

*Donne la force de resserrer toujours et davantage nos liens fraternels.*

*Moussaoui Sara*

## *Résumé*

L'objectif de notre travail est de réaliser une étude prospective, qui repose sur la recherche de l'impact des anticoagulants sur le métabolisme, grâce à l'évaluation des paramètres biochimiques ainsi que des paramètres anthropométriques. Dans le cadre de l'enquête épidémiologique et clinique, 27 patients répartis entre 14 hommes avec 51.85% et 13 femmes 48.14%, avec un sexe ratio de 1.07, âgés de 36 à 90 ans pour les deux sexes, d'où l'âge moyen de la population est de 59,86 ans. Ces patients sont traités soit par des héparines ou des antivitamines K. De plus, la moitié de la population souffre de diabète et de l'hypertension artérielle. Un indice de masse corporelle de 26,21 kg/m<sup>2</sup> pour l'ensemble de la population qui suggère à un léger surpoids.

Les résultats des différents paramètres biochimiques, montrent un déséquilibre glycémique avec 1,78 g/l, ce qui conduit fortement à une augmentation de l'hémoglobine glyquée avec 6,26%, ainsi que le bilan lipidique qui présente un faible reflet sur le cholestérol total aussi que le triglycéride, par contre, un déséquilibre remarquable au niveau du cholestérol HDL qui présente un taux faible avec 0,26 g/l, et le cholestérol LDL qui présente un taux élevé avec 1,36 g/l. Le bilan rénal indique un taux normal de l'urée avec 0,45 g/l par contre un taux légèrement élevé au niveau de la créatinine avec 14,52 mg/l. Concernant le test de contrôle de la coagulation (TP/INR) est équilibré avec 30,14% pour le TP et 2,65 pour l'INR.

A la fin de notre travail on peut conclure, qu'il y a des corrélations entre la prise d'anticoagulant et le statut métabolique d'un patient sous anticoagulant. Donc, un suivi du bilan général est recommandé avec le bilan de contrôle de la coagulation, pour limiter les risques probablement survenues suite à la prise des anticoagulants.

**Mots clés :** Anticoagulant, Héparine, Antivitamine k, coagulation, métabolisme.

## *Abstract*

The objective of our work is to carry out a prospective study, based on the research of the impact of anticoagulants on metabolism, through the evaluation of biochemical parameters as well as on anthropometric parameters. As part of the epidemiological and clinical investigation, 27 patients divided between 14 men with 51.85% and 13 women 48.14%, with a sex ratio of 1.07, aged 36 to 90 years for both sexes where the average age of the population is 59.86 years. These patients are treated with either heparins or Vitamin K antagonists. In addition, half of the population suffers from diabetes and hypertension. A body mass index with 26.21 kg/m<sup>2</sup> for the all of the population, which suggests a slightly overweight.

The results of the various biochemical parameters, show a glycemc imbalance with 1.78 g/l, which strongly leads to an increase in with 6.26 %, as well as lipid balance which shows a low reflection on total cholesterol as well as triglyceride on the other hand, a remarkable imbalance in HDL cholesterol which shows a low with 0.26 g/l, and LDL cholesterol which shows a high with 1.36 g/l. The renal balance indicates a normal level of urea with 0.45 g/l, on the other hand a slightly high level of creatinine with 14.52 mg/l. For the coagulation control test (TP/INR) is balanced with 30.14 % for TP and 2.65 for INR.

At the end of our work we can conclude, that there are correlations between taking anticoagulant and the metabolic status of a patient on anticoagulant. Therefore, a follow-up of the general assessment is recommended with the check-up of coagulation (INR), to limit the risks likely to arise as a result of anticoagulant operations.

**Keywords:** Anticoagulant, Heparin, Antivitamin K, coagulation, metabolism.

## المخلص

لقد قمنا بإجراء استقراء بهدف البحث على تأثير مضادات التخثر على الأيض ، من خلال تقييم الفحوصات البيوكيميائية وكذلك متابعة المعايير الأنتروبومترية. قام التحقيق الوبائي و السريري على تقسيم 27 مريضاً إلى 14 رجلاً بنسبة 51.85% و 13 امرأة بنسبة 48.14%، حيث أن النسبة بين الجنسين تقدر ب1.07، إذ تتراوح أعمار المرضى بين 36 و 90 عامًا، أين قدر متوسط العمر ب 59.86 سنة.

حيث يخضع هؤلاء المرضى للعلاج بالهيبارين أو مضادات الفيتامين "ك"، إذ أثبتت الدراسة أن نصف العينة المدروسة تعاني من مرض السكري، و ارتفاع ضغط الدم. قدرنا متوسط مؤشر كتلة الجسم ب26.21 كغ/م<sup>2</sup> لدى كل العينة مما يشير إلى زيادة طفيفة في الوزن.

أثبتت نتائج قيم الفحوصات البيوكيميائية، عدم توازن نسبة السكر في الدم ب 1.78 غ/لتر، مما يؤدي إلى ارتفاع في نسبة الهيموغلوبين السكري ب 6.26% ، أين نجد أن تحليل الدهون ينعكس على الكوليسترول الكلي من جهة و على الدهون الثلاثية من ناحية أخرى، أين لاحظنا انخفاض في مستوى كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة ب 0.26 غ/لتر ، و أما عن مستوى كوليسترول البروتين الدهني ضعيف الكثافة، فوجدنا ارتفاع ملحوظ قدر ب 1.36 غ/لتر. تشير قيم الفحص الكلوي إلى أن مستوى اليوريا طبيعي 0.45 غ/ لتر، من جهة أخرى نجد ارتفاع ضئيل في نسبة الكرياتينين ب 14.52 مغ/ لتر. و أما فيما يتعلق باختبار مراقبة تخثر الدم، ف سجلنا توازن في مؤشري التخثر INR/TP بنسبة 30.14% و 2.65 على التوالي.

استخلصنا وجود علاقة قائمة بين أخذ مضادات التخثر وتذبذبات الحالة الأيضية عند هؤلاء المرضى ، في المقابل نقترح عمل جدول متابعة دورية لتحليل دم كامل مرفوقاً باختبار مراقبة تخثر الدم ، من أجل حصر المخاطر المتوقع حدوثها بعد العلاج بمضادات التخثر.

**الكلمات المفتاحية:** مضادات التخثر ، الهيبارين ، مضادات الفيتامين "ك" ، التخثر ، الأيض



## *Glossaire*

**Cohorte:** désigne un ensemble d'individus ayant vécu un même événement au cours d'une même période.

**Facteur de von Willebrand:** représente un des éléments nécessaires à l'hémostase primaire.

**GIIb:** Complexe de glycoprotéine de membrane plaquettaire essentiel pour l'adhérence de plaquette et la formation normale de caillots aux emplacements des dommages vasculaires.

**Kininogène:** c'est un facteur de la coagulation, déclenchant la voie intrinsèque.

**Mucopolysaccharides (Glycosaminoglycanes):** sont des produits de dégradation des protéoglycanes qui sont des substances macromoléculaires de la matrice extracellulaire.

**Tissue factor pathway inhibitor (TFPI):** est une protéine intervenant dans la régulation de la coagulation sanguine.

## *Liste des abréviations*

**AAG** : Association de deux anticoagulants.

**ACI**: Anticoagulants injectables.

**ACO**: Anticoagulants Oraux.

**ADP**: Adénosine diphosphate.

**ANSM**: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

**AT**: Antithrombine.

**ATC**: Anticoagulant

**ATU**: Autorisation temporaire d'utilisation.

**AVK**: Antagoniste de la vitamine K.

**CD**: Coumadin.

**CE** : Cholestérol estérase.

**COD**: Cholestérol oxydase.

**CT**: Cholestérol total.

**Da**: Dalton.

**DT**: Diabète.

**EPH** : Etablissement public hospitalier.

**FDX**: Fondaparinux.

**FT**: Facteur tissulaire.

**Gly**: Glycémie.

**Gib**: Glycoprotéine Ib.

**GK**: Glycérol kinase.

**GOD**: Glucose oxydase.

**GPO**: Glycérol phosphate oxydase.

**HbA1c**: Hémoglobine glyquée.

**HBPM**: Héparine de bas poids moléculaire.

**HDL**: High density lipoprotein.

**HNF:** Héparine non fractionnée.

**HPLC:** High performance liquid chromatography.

**HTA:** Hypertension artérielle.

**IMC:** Indice de masse corporelle.

**INR:** International Normalized Ratio.

**ISI :** Indice de Sensibilité International.

**KH:** Vitamine K réduite.

**KO:** Vitamine K époxyde.

**LDL:** Low density lipoprotein.

**LPL:** Lipoprotéine lipase.

**LV:** Lovenox.

**MCV:** Maladie cardiovasculaire.

**OMS:** Organisation mondiale de la santé.

**PEG:** Polyéthylène glycol.

**PL :** Phospholipides.

**PM:** Poids moléculaire.

**POD:** Peroxydase.

**ST:** Sintrom.

**TCA:** Temps de céphaline activée.

**TFPI:** Tissue factor pathway inhibitor.

**TG:** Triglycéride.

**TP:** Taux de prothrombine.

**T-PA:** Tissue plasminogen activator.

**TQ:** Temps de Quick.

**TS:** Temps de saignement.

**TVP:** Thrombose veineuse profonde.

**VKORC1:** Vitamin K epoxide reductase complexes subunit 1.

**VLDL:** Very Low Density Lipoprotein.

## *Liste des figures*

<b>Figure 1:</b> Schéma simplifié de l'hémostase et de la coagulation.....	02
<b>Figure 2:</b> Schéma de l'hémostase primaire: adhésion et activation des plaquettes. ....	03
<b>Figure 3:</b> Schéma explicative des voies de la coagulation.....	08
<b>Figure 4:</b> Structure de monomère d'héparine.....	11
<b>Figure 5:</b> Interactions entre l'HNF, AT, facteur Xa et facteur Iia .....	12
<b>Figure 6:</b> Longueur du polysaccharide et effet anti-IIa et anti-Xa des HBPM.....	13
<b>Figure 7:</b> Représentation schématique sur l'effet anti-Xa de pentasaccharide.....	14
<b>Figure 8:</b> Structure de la vitamine K.....	15
<b>Figure 9:</b> Les formes de la vitamine K.....	16
<b>Figure10:</b> Cycle de la vitamine K et mode d'action des AVK.....	17
<b>Figure11:</b> Répartition de la population selon le sexe.....	30
<b>Figure12:</b> Distribution de la population selon l'âge moyen en fonction de l'ATC... ..	31
<b>Figure13:</b> Répartition des valeurs de l'IMC en fonction de l'ATC.....	32
<b>Figure14:</b> Répartition de la population selon la famille d'ATC.....	33
<b>Figure15:</b> Distribution de la population selon l'ATC utilisé.....	34
<b>Figure16:</b> Répartition des valeurs moyennes des glycémies selon l'ATC.....	35
<b>Figure17:</b> Répartition des valeurs moyennes de l'HbA1c selon l'ATC.....	35
<b>Figure18:</b> Répartition des valeurs moyennes de cholestérol total selon l'ATC.....	36
<b>Figure19:</b> Répartition des valeurs moyennes de triglycéride selon l'ATC.....	37
<b>Figure20:</b> Répartition des valeurs moyennes de l' HDLc selon l'ATC.....	37
<b>Figure21:</b> Répartition des valeurs moyennes des LDLc selon l'ATC.....	38
<b>Figure22:</b> Répartition des valeurs moyennes de l'urée selon l'ATC.....	40
<b>Figure23:</b> Répartition des valeurs moyennes de la créatinine selon l'ATC.....	40
<b>Figure24:</b> Répartition des valeurs moyennes de l'INR et de TP selon l'ATC.....	41
<b>Figure25:</b> Répartition de diabète chez une population sous ATC.....	42
<b>Figure26:</b> Répartition de l'HTA chez une population sous ATC.....	43
<b>Figure27:</b> Matériels utilisés pour les dosages biochimiques..... (Annexe 1)	

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau I :</b> Facteurs de coagulation .....	05
<b>Tableau II :</b> Inhibiteurs de la coagulation.....	08
<b>Tableau III:</b> Mode opératoire de dosage de la glycémie.....	23
<b>Tableau IV:</b> Mode opératoire de dosage de l'urée sanguine.....	27
<b>Tableau V:</b> Mode opératoire de dosage de la créatinine sanguine.....	28
<b>Tableau VI:</b> Le nombre de patients sous ATC recrutés.....	29
<b>Tableau VII:</b> Caractéristiques cliniques et épidémiologique de la population de l'étude.....	29
<b>Tableau VIII:</b> Valeurs des moyennes de l'âge et de l'IMC.....	30
<b>Tableau IX:</b> Les familles des ATC prescrits .....	33
<b>Tableau X:</b> Différentes marques des ATC prescrits .....	34
<b>Tableau XI :</b> Les valeurs moyennes de la glycémie selon l'ATC.....	34
<b>Tableau XII:</b> Les valeurs moyennes des paramètres du bilan lipidique.....	36
<b>Tableau XIII:</b> Les valeurs moyennes des paramètres du bilan rénal.....	39
<b>Tableau XIV:</b> Les valeurs moyennes des paramètres de contrôle de l'ATC.....	41
<b>Tableau XV:</b> Interprétation de l'IMC selon la classification de l'OMS.... (Annexe 1)	
<b>Tableau XVI:</b> Valeurs de références des paramètres étudiés..... (Annexes 2)	
<b>Tableau XVII:</b> Valeurs cibles de l'INR selon les indications..... (Annexe 2)	
<b>Tableau XVIII :</b> Les AVK et HBPM fréquemment utilisés en Algérie.... (Annexe 3)	

# Sommaire

Introduction.....	01
-------------------	----

## *CHAPITRE I : Rappel bibliographique*

I.1. Physiologie de l'hémostase .....	02
I.1.1. Hémostase primaire .....	03
I.1.2. Coagulation.....	04
I.1.2.1. Définition de la coagulation.....	04
I.1.2.2. Facteurs plasmatiques de la coagulation.....	04
I.1.2.3. Phases d'activation de la coagulation.....	06
I.1.2.4. Inhibiteurs de la coagulation .....	08
I.1.2.5. Régulation de la coagulation .....	09
I.1.3. Fibrinolyse .....	09
I.2. Anticoagulants (ATC).....	10
I.2.1. Définition.....	10
I.2.2. Historique.....	10
I.2.3. Epidémiologie.....	10
I.2.4. Familles des ATC.....	11
I.2.4.1. Anticoagulants injectables (ACI).....	11
I.2.4.2. Anticoagulants Oraux (ACO).....	15
I.3. Test d'évaluation de la coagulation.....	17

## *CHAPITRE II : Matériel et Méthodes*

II.1. Matériel.....	20
II.1.1. Matériel biologique.....	20
II.1.2. Matériel non biologique.....	20
II.2. Méthodes.....	20
II.2.1. Description de la population.....	20
II.2.2. Questionnaire en ligne.....	21
II.2.3. Paramètres anthropométriques.....	22
II.2.4. Paramètres biochimique.....	22
II.2.5. Analyse des données.....	28

## *CHAPITRE III: Résultats et Discussion*

III.1. Description de la population .....	29
III.2. Répartition des paramètres étudiés.....	30
III.2.1. Répartition selon le sexe.....	30
III.2.2. Répartition selon l'âge et le statut anthropométrique.....	30
III.2.3. Répartition selon le type d'anticoagulant.....	32
III.2.4. Répartition des variables métaboliques selon le traitement ATC.....	34
III.2.5. Répartition de diabète et de l'HTA selon le traitement ATC.....	19

## *Conclusion*

## *Références bibliographiques*

## *Annexes*



# ***INTRODUCTION***

## *Introduction*

---

L'hémostase regroupe l'ensemble des processus plasmatiques et cellulaires mis en place lors d'une lésion vasculaire pour colmater la brèche. C'est un système complexe divisé en trois étapes: l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse. Chacune de ces étapes fait l'objet de régulations spécifiques afin de limiter la coagulation au niveau de la brèche vasculaire **(De Raucourt, 2018)**.

Le processus physiologique de la coagulation est en grande partie élucidé, les complications thromboemboliques et cardiovasculaires sont devenues une préoccupation majeure par leurs fréquences et leurs gravités **(Plaziat, 2009)**.

Les anticoagulants sont une grande famille de médicaments à marge thérapeutique étroite, ils diminuent la coagulabilité du sang, utilisés dans le traitement et la prévention des événements thromboemboliques artériels ou veineux **(Rossi et Messas, 2016)**. Il existe deux types d'anticoagulants, injectables tel que les héparines et leurs dérivés, et oraux tel que les antivitamines K qui sont caractérisées par une grande variabilité de la réponse au traitement rendant les anticoagulants de références utilisés depuis plus de 40 ans **(Gouin-Thibault et al., 2013)**.

Certes l'utilisation des anticoagulants est bénéfique, comme elle peut être nocive ou même peut causer un déséquilibre du métabolisme. Et donc de toute évidence, et grâce aux données assimilés concernant les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la population, dans cette étude nous sommes intéressées à la recherche des corrélations entre le statut métabolique et le traitement par un anticoagulants en utilisant les molécules thérapeutiques les plus répondues en Algérie, tout en évaluant les différents paramètres biochimiques et le contrôle de traitement anticoagulant ainsi que le statut anthropométrique.

Dans ce contexte, nous serons confrontées face à cette problématique : y'a-t-il une relation directe entre la prise d'un anticoagulant et les troubles de statut métaboliques?

Notre travail comporte trois parties : rappel bibliographique regroupe toutes les données de notre thématique abordée, suivie d'une partie matériel et méthodes comportant le matériel nécessaire et les méthodes utilisés pour le dosage des paramètres biochimiques et puis les résultats tirées ainsi que ces discussions et enfin on va terminer avec une conclusion résume la totalité du travail.

***RAPPEL***  
***BIBLIOGRAPHIQUE***

# Rappel bibliographique

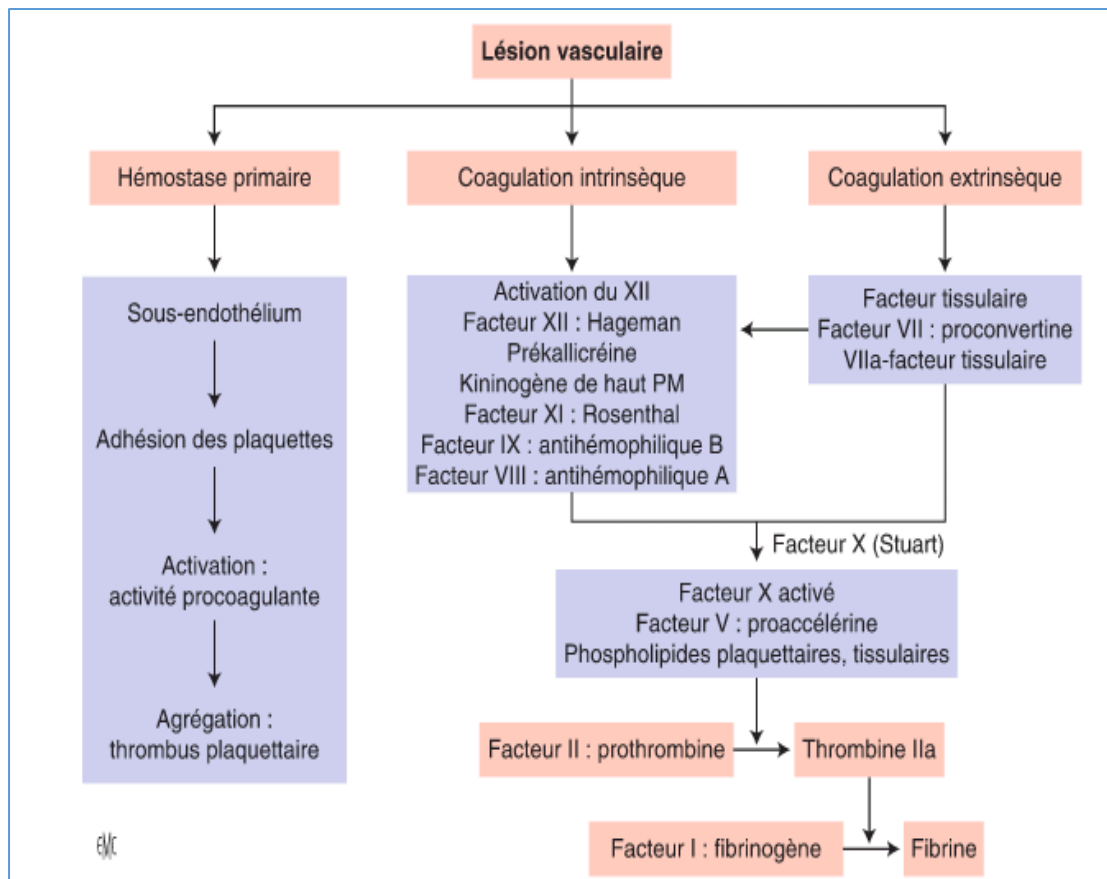
## I.1. Physiologie de l'hémostase

L'hémostase regroupe l'ensemble des mécanismes qui au décours d'une brèche vasculaire concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux pour arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses (**Landry et Gies, 2014**).

L'hémostase a pour fonction de préserver l'intégrité vasculaire, c'est un processus physiologique, dynamique faisant intervenir plusieurs mécanismes (**fig.1**) :

- l'hémostase primaire, appelée aussi temps vasculaire et plaquettaire.
- la coagulation.
- la fibrinolyse.

Les principaux acteurs mis en jeu dans l'hémostase sont : la paroi vasculaire, les plaquettes et des protéines (activatrices ou inhibitrices). On distingue les trois mécanismes précédemment cités mais il existe in vivo de nombreuses interactions entre eux permettant une action et une activation en cascade ainsi qu'une régulation précise (**Horellou et al., 2012**).

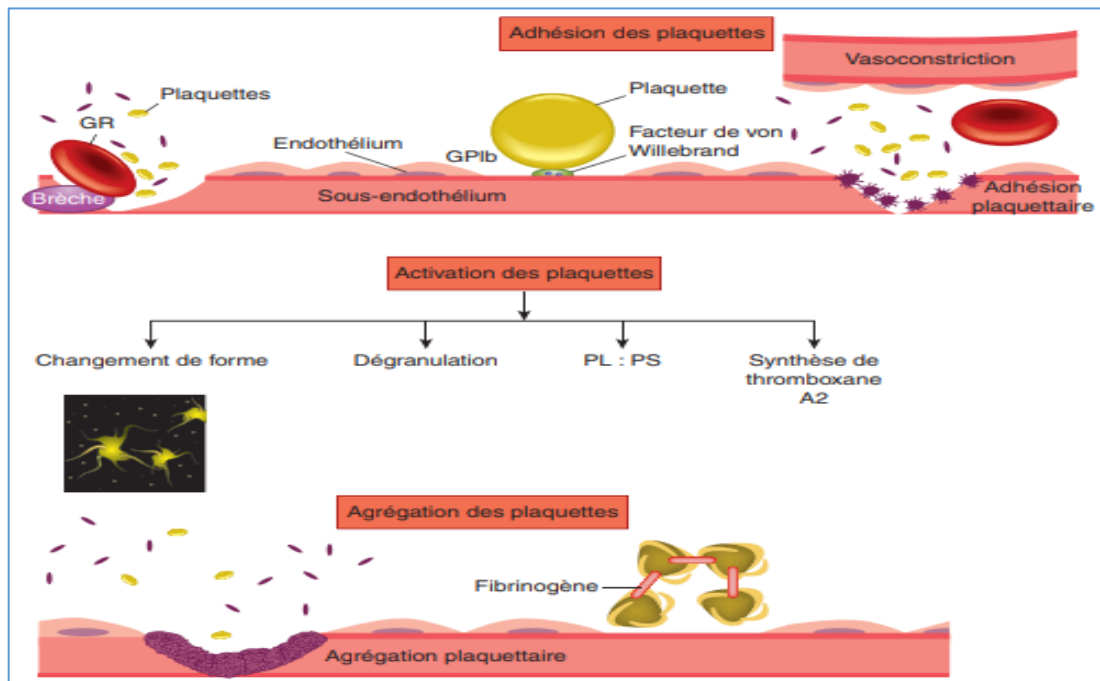


**Figure1** : Schéma simplifié de l'hémostase et de la coagulation (**Horellou et al., 2012**)

## Rappel bibliographique

### I.1.1. Hémostase primaire

Les vaisseaux, les plaquettes et au moins deux facteurs plasmatiques, le facteur Von Willebrand et le fibrinogène, sont les acteurs essentiels de l'hémostase primaire. Le fibrinogène, à l'état de traces est également nécessaire à l'hémostase primaire. La vasoconstriction réflexe du vaisseau blessé facilite l'adhésion et l'agrégation plaquettaire aboutissant à la formation du thrombus plaquettaire (**fig.2**) (**Horellou et al., 2012**).



**Figure 2.** Schéma de l'hémostase primaire : adhésion et activation des plaquettes (**Hermand et Delassasseigne, 2018**)

GR : globule rouge ; PL : phospholipides ; PS : phosphatidylsérine ;  
GPIb : glycoprotéine Ib.

Selon **Hermand et Delassasseigne (2018)**, le but de l'hémostase est l'obturation de la brèche vasculaire par formation du clou plaquettaire qui est l'aboutissement de deux réactions :

- **la phase vasculaire** : correspond à une vasoconstriction réflexe immédiate, transitoire, des vaisseaux lésés.
- **la phase plaquettaire** : intervient dans les secondes suivant la lésion. Les plaquettes adhèrent aux structures sous-endothéliales ce qui nécessite la fixation du facteur de von Willebrand (VWF) au complexe glycoprotéique GPIb-IX. Cela dépend

## *Rappel bibliographique*

---

des forces de cisaillement de la concentration des globules rouges et des plaquettes. Cela provoque l'activation des plaquettes, entraînant un changement de forme et une expulsion du contenu des granules, notamment de l'adénosine diphosphate (ADP), ce qui va provoquer un changement de conformation des phospholipides (PL) plaquettaires (avec exposition membranaire de la phosphatidylsérine), et permet la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> doué de propriétés prothrombotiques. Ceci induit l'activation d'autres plaquettes et leur agrégation entre elles. L'objectif de la formation du clou plaquettaire est l'arrêt du saignement.

### **I.1.2. Coagulation**

#### **I.1.2.1. Définition de la coagulation**

La coagulation est le processus qui aboutit à la formation de fibrine nécessaire à la consolidation du clou plaquettaire (**Plaziat, 2009**). Le caillot qui en résulte permet de fermer des lésions plus grosses d'un vaisseau sanguin. Le sang se transforme en une masse gélatineuse par un processus comportant plusieurs étapes et faisant intervenir des substances appelées facteurs de coagulation (**Marieb et Hoehn, 2015**).

#### **I.1.2.2. Facteurs plasmatiques de la coagulation**

Les facteurs de coagulation sont des substances chimiques qui s'activent les unes les autres, ils comprennent des ions (Ca<sup>2+</sup>), plusieurs enzymes qui sont synthétisés par les cellules du foie et libérées par les tissus endommagés (**Tortora et Derrickson, 2017**).

La plupart des facteurs de coagulation sont des protéines plasmatiques, élaborés par le foie (**tableau I**). Ils sont numérotés de I à XIII suivant l'ordre dans lequel ils ont été découverts. Tous les facteurs de coagulation (sauf le facteur tissulaire) circulent sous forme inactive dans le sang jusqu'à ce qu'ils soient utilisés dans le processus de coagulation. Bien que la vitamine K n'intervienne pas directement dans le processus de coagulation, cette vitamine liposoluble est nécessaire à la synthèse de quatre facteurs de coagulation (**Marieb et Hoehn, 2015**).

Les facteurs II, VII, IX et X sont vitamines K dépendants ; ils subissent dans l'hépatocyte, une gamma-carboxylation sous l'action d'une carboxylase ayant la vitamine K pour cofacteur. L'activation des facteurs de la coagulation se fait par clivage protéolytique et conduit à la formation de protéases bicaténaires, qui possèdent toutes une sérine dans leur site actif (**Plaziat, 2009**).



## *Rappel bibliographique*

**Tableau I: Facteurs de coagulation (Marieb et Hoehn, 2015)**

N° du FT	Nom du facteur	Nature	Origine	Mm (kDa)	Demie de vie (heure)	Fonction ou voie
<b>I</b>	Fibrinogène (précurseur de la fibrine)	Protéine plasmatique	Foie	340	90-120	Voie commune ; converti en fibrine (filament insolubles du caillot).
<b>II</b>	Prothrombine*	Protéine plasmatique	Foie	66	65-80	Voie commune ; converti en thrombine (transforme le fibrinogène en fibrine).
<b>III</b>	Facteur tissulaire (FT) (Thromboplastine)	Glycoprotéine de la membrane plasmique	Cellules des tissus	33	--	Active la voie extrinsèque.
<b>IV</b>	Ions calcium (Ca <sup>2+</sup> )	Ion inorganique	Plasma	333	--	Nécessaire à presque toutes les étapes de la coagulation
<b>V</b>	Proaccélélerine (cofacteur du facteur Xa)	Protéine plasmatique	Foie, plaquette	249	15-36	Voie commune; assurant la lyse de la prothrombine en thrombine.
<b>VII</b>	Proconvertine*	Protéine plasmatique	Foie	46	4-6	Voie extrinsèque et intrinsèque; (VIIa après liaison au FT et lyse par diverses protéases).
<b>VIII</b>	Facteur antihémophilique A ou thromboplastinogène	Protéine plasmatique	Foie, capillaires pulmonaires	265	12-16	Voie intrinsèque ; un déficit cause l'hémophilie A.
<b>IX</b>	Facteur antihémophilique B, ou facteur Christmas *	Protéine plasmatique	Foie	47	18-24	Voie intrinsèque ; un déficit cause l'hémophilie B.
<b>X</b>	Facteur Stuart*	Protéine plasmatique	Foie	50	40	Voie commune ; X activé (facteur Stuart) sous l'effet du VIII a.
<b>XI</b>	Facteur de Rosenthal prothromboplastique C	Protéine plasmatique	Foie	136	45-70	Voie intrinsèque ; un déficit cause l'hémophilie C
<b>XII</b>	Facteur Hageman	Protéine plasmatique ; activé par les surfaces à charge électrique négative	Foie	67	>200	Voie intrinsèque ; active la plasmine, déclenche la coagulation <i>in vitro</i> ; son activation déclenche l'inflammation.
<b>XIII</b>	Facteur de stabilisation de la fibrine (FSF)	Protéine plasmatique	Foie, moelle osseuse	301	140	Le facteur XIIIa par transamidation sous l'effet lytique de la thrombine, il stabilise les monomères de fibrine dans les filaments ; forme un caillot solide et stable

\*Synthèse dépendante de la vitamine k

### **I.1.2.3. Phases d'activation de la coagulation**

#### ✓ **Phase 1 : Deux voies vers l'activateur de la prothrombine**

La coagulation peut emprunter la voie intrinsèque ou la voie extrinsèque dans l'organisme, toutes deux étant déclenchées par des lésions aux tissus (**fig.3**) (**Marieb et Hoehn, 2015**).

#### *a- Initiation de la coagulation (voie extrinsèque)*

La coagulation est initiée par la mise à nu du facteur tissulaire (FT) présent dans le sous-endothélium mais absent de l'endothélium sain et apparaissant lorsque celui-ci est lésé, anormal ou activé. Le facteur VII est le seul facteur de coagulation qui est présent sous forme activée (VII activé ou VIIa) dans la circulation. La rencontre facteur VIIa-FT enclenche la cascade de la coagulation (**Horellou et al., 2012**).

Le complexe facteur tissulaire (FT) – VIIa active simultanément les facteurs IX et X fixés sur les phospholipides anioniques de la membrane des plaquettes activées. Les facteurs IXa et Xa activent ensuite leurs substrats respectifs (facteur X et facteur II présents sur cette surface membranaire). Puis, le FXa permet la formation d'une première quantité de prothrombinase constituée par le FXa, des phospholipides, le calcium et le FVa. La prothrombinase active la prothrombine (facteur II) en thrombine (IIa) (**Horellou et al., 2010**).

D'après **Dubœuf et Pillon (2010)**, cela permettant une interaction entre voies extrinsèque et intrinsèque.

#### *b- Amplification de la coagulation (voie intrinsèque)*

L'apparition des premières traces de thrombine permet l'amplification du processus de coagulation à différents niveaux :

- la thrombine, en se fixant sur la glycoprotéine « GIIb », stimule les plaquettes circulantes provoquant le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes avec exposition de phospholipides anioniques membranaires (**Horellou et al., 2010**).

Cette voie fait intervenir les facteurs contacts : le facteur XII et le kininogène de haut poids moléculaire qui se fixent sur les surfaces chargées électronégativement.

La fixation du facteur XII sur ce type de surface induit son activation par protéolyse.

Le facteur XIIa active le facteur XI (**Dubœuf et Pillon, 2010**).

## *Rappel bibliographique*

---

- la thrombine active les facteurs VIII et V : le facteur VIIIa accélère l'activation du facteur X par le facteur IXa et le facteur Va accélère l'activation du facteur II par le facteur Xa (complexe prothrombinase).
- enfin, la thrombine active le facteur XI présent à la surface des plaquettes (**Horellou et al., 2010**). Le facteur Xa est le carrefour de rencontre de la voie intrinsèque et de la voie extrinsèque. La prékallicroïne transformée en kallicroïne par le facteur XIIa amplifie l'activation de cette phase contact en induisant la formation de ce facteur XIIa (**Dubœuf et Pillon, 2010**).

### ✓ **Phase 2 : voie commune vers la thrombine**

#### *c- Génération de thrombine*

Le complexe activateur de la prothrombine, appelé « prothrombinase », formé entre le facteur Xa et le cofacteur Va en présence de calcium et de phospholipides catalyse la transformation de la protéine plasmatique appelée prothrombine en une enzyme appelée thrombine (IIa). Au-delà d'une simple étape dans la cascade de coagulation, la génération de thrombine représente le pivot du processus coagulant d'un côté par sa forte implication dans l'auto-amplification de la réaction en activant les cofacteurs V et VIII et les facteurs XI et XIII, d'un autre côté, en participant à la régulation de la cascade (**Marieb et Hoehn, 2015 ; Tournoy, 2020**).

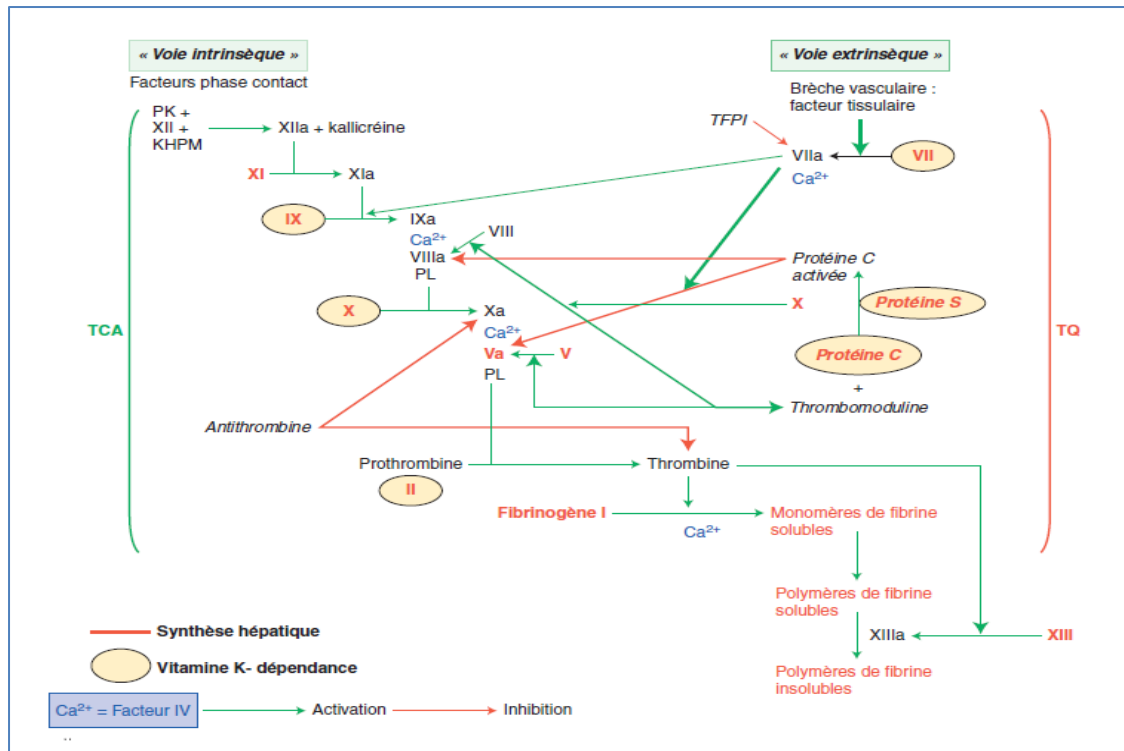
### ✓ **Phase 3 : Voie commune vers les filaments de fibrine**

#### *d- Formation de la fibrine*

La thrombine convertit le fibrinogène soluble en monomères de fibrine insoluble avec libération de petits fragments : les fibrinopeptides A et B. Les monomères de fibrine ont pour vocation de se polymériser pour constituer un réseau de fibrine stabilisé en présence d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  par l'action enzymatique du facteur XIII activé par la thrombine. Ce réseau vient renforcer l'agrégat issu de la voie des plaquettes pour stopper l'hémorragie (**Tournoy, 2020**).

\* Contrairement aux autres facteurs de coagulation, l'activation du fibrinogène ne le convertit pas en une enzyme, mais lui permet plutôt de se polymériser. Ces filaments s'attachent aux plaquettes et s'entremêlent de façon à former la charpente du caillot, lequel emprisonne les éléments figurés présents (**Marieb et Hoehn, 2015**).

## Rappel bibliographique



**Figure 3 : Schéma explicative des voies de la coagulation (Hermand et Delassasseigne, 2018)**

### I.1.2.4. Inhibiteurs de la coagulation

D'après Horellou *et al* (2012), face aux facteurs de la coagulation, des systèmes inhibiteurs existent dans le plasma, dont les principaux sont: l'inhibiteur de facteur tissulaire (*tissu factor pathway inhibitor* : TFPI), l'antithrombine III (AT), le système de la protéine C (protéine C et S) (tableau II).

**Tableau II : Inhibiteurs de la coagulation (Tournoy, 2020)**

Symbole	Nom	Fonction après activation	Demi-vie in vivo (h)	Concentration plasmatique
PC *	Protéine C	Sérine protéase	6-8	3-6
PS *	Protéine S	Cofacteur	50-70	25
AT III	Antithrombine III	Sérine protéase	60	180-300
HC II	Cofacteur II de l'héparine	Serpine	-	60-110
TFPI	Inhibiteur du facteur tissulaire	Inhibiteur de Kunitz	-	0,10

\*Protéines à synthèse hépatique Vit-K dépendante

## *Rappel bibliographique*

---

### **I.1.2.5. Régulation de la coagulation**

La coagulation est sous le contrôle d'inhibiteurs spécifiques, l'antithrombine III et le système protéine C-protéine S. Ces inhibiteurs évitent l'extension anormale du thrombus et la survenue d'une thrombose (**Plaziat, 2009**).

L'AT inhibe les protéines activées de la coagulation : IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa. La thrombomoduline capte la thrombine libre et inhibe ses fonctions coagulantes.

De plus, ce complexe active la protéine C. La protéine C activée, en présence de son cofacteur, la protéine S, inhibe par protéolyse les facteurs Va et VIIIa. La protéine C et la protéine S sont vitamine K-dépendantes.

La voie extrinsèque de la coagulation est régulée par le TFPI. Ce dernier forme un complexe avec le complexe FT/FVIIa et le facteur Xa, limitant ainsi la génération de facteur Xa (**Dubœuf et Pillon, 2010**).

Selon **Tournoy (2020)**, la thrombine en participant à la régulation de la cascade, soit comme cible, soit comme activateur des systèmes inhibiteurs physiologiques (rétrocontrôle négatif). Par ailleurs, grâce à un récepteur cellulaire, la thrombine intervient comme une cytokine dans l'ensemble du processus hémostatique mais aussi dans le système inflammatoire.

### **I.1.3. Fibrinolyse**

La fibrinolyse lyse le caillot ou limite son extension. Sur la toile de fond, la paroi vasculaire plus ou moins lésée ; les deux rôles principaux de ce scénario sont joués par les plaquettes et le fibrinogène, accompagnés de figurants indispensables, le facteur Von Willebrand, les facteurs de coagulation et les acolytes (**Landry et Gies, 2014**). Le caillot hémostatique ne joue qu'un rôle temporaire. Lorsque la structure et la fonction tissulaire sont restaurées par le processus de cicatrisation, il doit disparaître. La fibrine fixe de façon spécifique le plasminogène et l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Le complexe tri moléculaire accélère la vitesse de réaction entre le t-PA et le plasminogène. La plasmine, formée au contact de la fibrine, entraîne sa protéolyse en produits de dégradation de la fibrine. Le réseau de fibrine, qui relie les plaquettes entre elles et à la paroi vasculaire, est ainsi progressivement dégradé. Il existe des systèmes inhibiteurs de la fibrinolyse, notamment l' $\alpha_2$  anti plasmine et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) (**Dubœuf et Pillon, 2010**).

### ***I.2. Anticoagulants***

#### **I.2.1. Définition**

Les médicaments intervenants au niveau de la cascade de la coagulation sont appelés « anticoagulants ». Ils agissent à différents niveaux mais empêchent tous la formation du caillot de fibrine (**Plaziat, 2009**).

#### **I.2.2. Historique**

Après l'héparine découverte en 1916 par Jay Mc Lean et utilisée en thérapeutique dès 1936 (on ne parlait pas alors d'héparine non fractionnée ou d'héparine standard), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) apparues à partir de 1985, puis le pentasaccharide synthétique fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) à partir de 2002, ont été des améliorations notables par leur praticabilité et leur efficacité pour la prévention ou le traitement des maladies thromboemboliques. (**Massignon, 2014**).

Les héparines parentérales et les antagonistes de la vitamine K oraux (AVK) sont toujours les anticoagulants les plus utilisés. La découverte des Coumarines remonte aux années 1920-1930, d'abord comme substance d'origine végétale (sainfoin) et plus tard comme produits de synthèse, commercialisées en 1948 comme mort aux rats. Ce n'est qu'en 1955 que le premier dérivé de ces substances a été introduit comme anticoagulant chez l'être humain (Warfarine). Plusieurs dérivés ont été mis au point par la suite, dont les AVK, parmi les plus utilisés dans le marché, l'acénocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>) (**Tranchand, 2014 ; Graf et al., 2010**).

Le fondaparinux et la bivalirudine ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2004 (**Blasac, 2017**).

#### **I.2.3. Epidémiologie**

Plus de 3 millions de patients reçoivent des anticoagulants en France chaque année (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM]) et le nombre de prescriptions ne cesse de croître. 8 catégories de médicaments anticoagulants avec 17 molécules différentes sont disponibles sur le marché en 2016: les héparines, le fondaparinux, le danaparoiide, la bivalirudine, le défibrotide, la protéine C, les antivitamines K (AVK) (**Rossi et Messas, 2016**).



## Rappel bibliographique

L'utilisation des anticoagulants n'a pas cessé d'augmenter au cours des dernières années, avec un doublement des ventes des anticoagulants oraux entre 2000 et 2012, et une croissance plus marquée depuis 2011. Au cours de l'année 2013, les études estiment que 3,12 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant (**Blasac, 2017**).

Selon l'ANSM, la prescription des anticoagulants a concerné en 2011 en France 1,7 million de personnes pour les HBPM, 54 000 pour l'héparine non fractionnée (HNF), 53 000 pour les nouveaux anticoagulants et 1,1 million de personnes pour les antivitamines K (**Massignon, 2014**).

Les ventes des AVK ont également doublés entre 2000 et 2011, avec une décroissance en 2013, dont les ventes ont progressé très rapidement. Concernant les anticoagulants injectables, les HBPM occupent largement la tête des ventes avec une augmentation sensible entre 2001 et 2013 (**Tranchand, 2014; Blasac, 2017**).

### I.2.4. Familles des anticoagulants

Selon la voie d'administration on distingue deux familles des anticoagulants :  
Les anticoagulants injectables et les anticoagulants oraux.

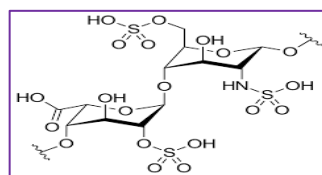
#### I.2.4.1. Anticoagulants injectables (ACI)

Les ACI (et en particulier les héparines) sont utilisés dans le traitement préventif et curatif des accidents thromboemboliques (**Paubel et al., 2016**).

##### I.2.4.1.1. Héparine et leurs dérivés

Les héparines constituent la famille majeure des médicaments antithrombotiques habituellement utilisés (**Napoleon et al, 2005**).

D'après **Landry et Gies (2014)**, le premier inhibiteur de l'activité enzymatique de la thrombine a été l'héparine, polymères essentiellement constitués d'unités disaccharidiques trisulfatées (**fig.4**).



**Figure 4** : Structure de monomère d'héparine (**Landry et Gies, 2014**)

## Rappel bibliographique

On distingue : l'héparine standard non fractionnée (HNF), l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et des apparentés (dérivés) comme le fondaparinux.

### 1) Héparine non fractionnés (HNF)

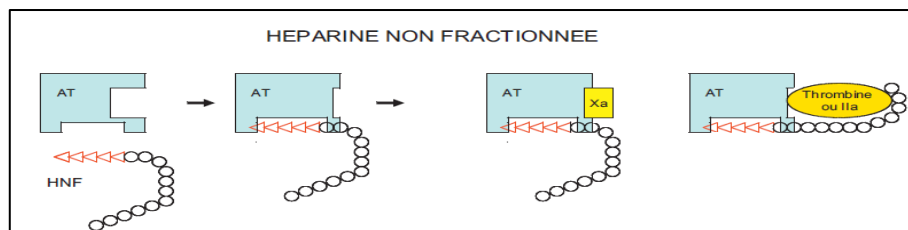
Appelée HNF ou héparine standard, extrait d'organes animaux.

#### ❖ Structure

L'héparine est un mucopolysaccharide sulfaté naturel, de poids moléculaire élevé (5000 à 30000 Da). Ce glycosaminoglycane constitué de différents polymères composés principalement d'unités disaccharidiques trisulfatées : l'acide L-iduronique-2-O-sulfate et le D-glucosamine-N-sulfate, 6-O-sulfate (**Faure, 2013**).

#### ❖ Mécanisme d'action

L'héparine est un anticoagulant qui intervient dans la cascade de coagulation conduisant à la formation du caillot de fibrine (**Faure, 2013**). L'héparine va notamment potentialiser la neutralisation de la thrombine en formant un complexe trimoléculaire transitoire avec la thrombine et l'antithrombine (inhibiteur physiologique des facteurs de coagulation). L'héparine n'a d'activité anticoagulante qu'après fixation à l'AT. Cette fixation se fait par l'intermédiaire d'une structure de cinq sucres (pentasaccharide) dotée d'une grande affinité pour l'AT, mais présente l'activité anticoagulante chez seulement un tiers des molécules d'héparine. Ce pentasaccharide modifie la conformation spatiale de l'AT qui accélère la vitesse d'inactivation de la thrombine (IIa), du facteur de Stuart (Xa), IXa et XIa d'environ 1000 fois (**Kortchinsky et al., 2013**). En pratique, l'HNF possède une activité équivalente anti-IIa et anti-Xa (**fig. 5**). D'après **Faure (2013)**, il en résulte une activité anticoagulante immédiate et puissante varie en fonction de la longueur de la chaîne polysaccharidique. Elle est aussi dépend de la concentration d'héparine, de l'AT et de celles des facteurs de la coagulation.



**Figure 5:** Interactions entre l'HNF, AT, facteur Xa et facteur IIa (**Kortchinsky et al., 2013**)

La figure présente au-dessus que les chaînes supérieures à 5400 Da et à 18 saccharides sont nécessaires au complexe AT-héparine. Ils ont une activité anti-IIa et anti-Xa comparable.

### 2) Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

#### ❖ Structure

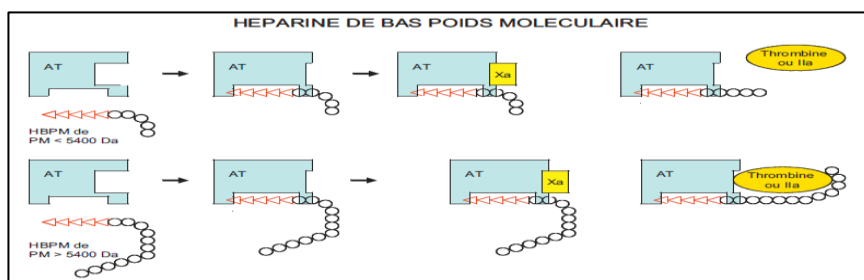
Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou héparine fractionnés, sont un mélange inhomogène de chaînes polysaccharidiques obtenues par fractionnement chimique ou enzymatique de l'héparine standard (Nou et Laroche, 2016). De ce fait, les HBPM ne sont pas identiques entre elles (Massignon, 2014). La proportion des chaînes dont le poids moléculaire est supérieur ou inférieur à 5400 Da varie selon la préparation d'HBPM (Rossi et Messas, 2016).

#### ❖ Mécanisme d'action

Toutes les HBPM présentent un site commun de cinq sucres spécifiques, et se différencient légèrement par la longueur de leur chaîne de mucopolysaccharides sulfatés.

C'est grâce à ce pentasaccharide que les HBPM pourront se lier à l'AT III et en accélérer la vitesse d'action. C'est ainsi que l'amplification de l'activité de l'antithrombine III entraîne les effets anticoagulants des HBPM (Faure, 2013).

Selon Rossi et Messas (2016), Les HBPM ont une activité anti-Xa prédominante sur l'activité anti-IIa dans un rapport variable de 2 à 4. En effet, seules les chaînes d'HBPM qui ont un PM supérieur à 5400 Da catalysent l'inhibition du facteur IIa, car une liaison non spécifique entre la chaîne longue d'héparine et la thrombine est nécessaire à l'inhibition de cette enzyme. Alors que les chaînes plus légères (inférieurs à 5400 Da) n'ont qu'une action anti-Xa (fig.6).



**Figure 6:** Longueur du polysaccharide et effet anti-IIa et anti-Xa des HBPM (Kortchinsky *et al.*, 2013)

Les HBPM sont obtenues par fragmentation des HNF

### 3) Fondaparinux

#### ❖ Structure

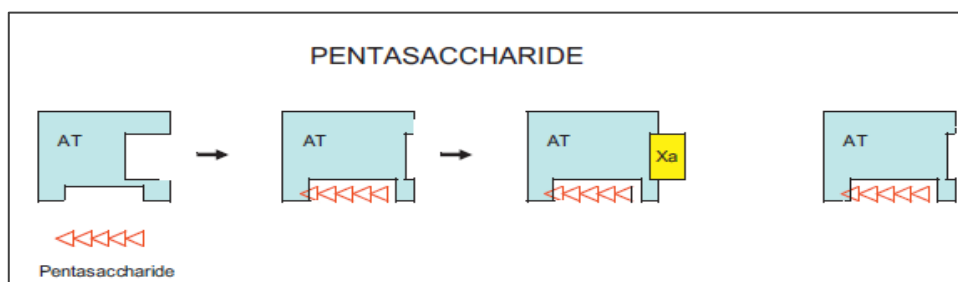
Le fondaparinux (FDX) est un pentasaccharide obtenu par synthèse chimique, dont la structure reprend le pentasaccharide de liaison des héparines à l'AT. Il constitue

## Rappel bibliographique

ainsi la plus petite molécule d'héparine du marché (1728 daltons) (Garcia Hejl, 2008).

### ❖ Mécanisme d'action

Cette séquence de cinq unités saccharidiques ayant une activité anticoagulante et notamment une activité sélective anti-Xa. En se liant sélectivement à l'antithrombine, le FDX potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du facteur Xa par l'antithrombine (fig.7). L'inhibition du facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus. Le FDX n'inactive pas la thrombine (facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes (Rossi et Messas, 2016).



**Figure 7** : Représentation schématique sur l'effet anti-Xa (inhibition de facteur Xa seulement) de pentasaccharide (Kortchinsky *et al.*, 2013)

### I.2.4.1.2. Autres anticoagulants injectables

#### ❖ Les héparinoïdes

- **Danaparoïde sodique (Orgaran®)**: mélange de plusieurs glycosaminoglycanes distincts de l'héparine, qui appartient aux héparinoïdes de synthèse. Ce médicament a essentiellement une activité anti-Xa (Rossi et Messas, 2016).

#### ❖ Les hirudines

Utilisé pour inhiber localement la coagulation sanguine et favoriser l'oxygénation des tissus. Des hirudines recombinants sont commercialisés : Désirudine, Lépirudin, Bivalirudine (Landry et Gies, 2014).

#### ❖ Protéine C (Protexel®)

Il s'agit d'une glycoprotéine vitamine K-dépendante, inhibitrice de la coagulation. (Rossi et Messas, 2016).

## Rappel bibliographique

### I.2.4.2. Anticoagulants Oraux (ACO)

Les anticoagulants oraux sont des médicaments indispensables pour la prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques. Ils comprennent les antagonistes de la vitamine K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD) (**Tranchand, 2014**).

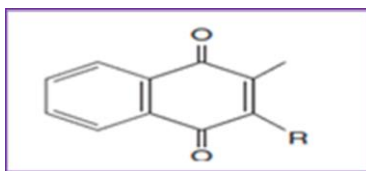
#### I.2.4.2.1. Antagonistes de la vitamine K (AVK)

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) sont des anticoagulants oraux de référence, indiqués dans le traitement et la prévention de pathologies thromboemboliques artérielles et veineuses (**Lesteven *et al.*, 2018**). Ils agissent en bloquant indirectement la cascade de coagulation (**Tranchand, 2014**). Ils conservent une place prépondérante en termes de nombre de patients traités. De plus, dans certaines indications, chez les porteurs de valves cardiaques notamment, ils demeurent les seuls anticoagulants oraux disponibles dans l'arsenal thérapeutique (**Lesteven *et al.*, 2018**).

#### ❖ Rappel sur la vitamine K

La vitamine K désigne un ensemble de substances ayant une structure chimique (**fig.8**) et des propriétés biologiques communes. Toutes comportent un noyau naphthoquinone (2-méthyl-1-4-naphthoquinone) (**Lesteven *et al.*, 2018**).

Selon **Lesteven *et al* (2018)**, La vitamine K est un partenaire essentiel à la synthèse par l'hépatocyte de facteurs vitamine K-dépendants fonctionnels. C'est une vitamine liposoluble intervenant essentiellement dans la coagulation sanguine.



**Figure 8** : Structure chimique de la vitamine K (**Lesteven *et al.*, 2018**)

➤ Selon **Lesteven *et al* (2018)**, il existe 3 formes de la vitamine K :

La vitamine K1, aussi appelée « phylloquinone » ou « phytoménadione », provient essentiellement des légumes verts comme la salade verte, les choux, les brocolis, les épinards, mais elle est retrouvée à des taux moindres dans d'autres

## Rappel bibliographique

végétaux, tels le soja. Dans l'organisme, la vitamine K1 est essentiellement présente dans le foie.

La vitamine K2 diffère de la vitamine K1 par sa structure chimique légèrement différente, mais aussi par son origine, qui est animale (lait, fromages, etc.) et bactérienne, produite par le microbiote intestinal. La vitamine K2 est distribuée dans tout l'organisme, particulièrement au niveau osseux et artériel.

La vitamine K3 n'est pas une vitamine naturelle, mais une provitamine de synthèse de la vitamine K2, donnée dans l'alimentation des animaux (fig.9).

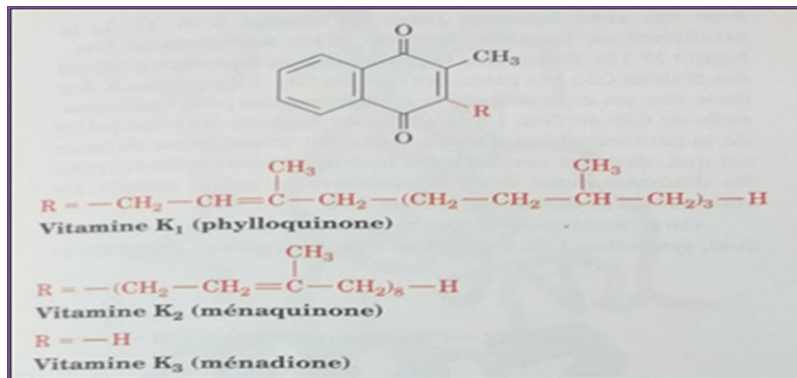


Figure 9: Les Formes de la vitamine K (Voet et Voet.J, 2016)

### ❖ Cycle de la vitamine K

La vitamine K sous forme réduite (KH<sub>2</sub>) est un co-substrat essentiel à la  $\gamma$ -glutamylcarboxylase, nécessaire à la maturation post-traductionnelle des facteurs procoagulants II, VII, IX et X, mais aussi des inhibiteurs de la coagulation (protéines C et S). Cette maturation vitamine K dépendante est réalisée dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes et permet la  $\gamma$ -carboxylation des résidus glutamates (Glu) des facteurs vitamine K dépendants en résidus  $\gamma$ -carboxyglutamates (Gla). Pour chaque résidu glutamate carboxylé en  $\gamma$ , une molécule de vitamine K réduite (KH<sub>2</sub>) est consommée et une molécule de vitamine K époxyde (KO) est formée. Celle-ci devra être recyclée en vitamine K quinone grâce à la sous-unité C1 de VKOR (VKORC1: gène codant pour la vitamine K époxyde réductase) puis en vitamine K réduite (KH<sub>2</sub>) sous l'action de VKOR ou d'une autre vitamine K réductase (Moreau *et al.*, 2012) (fig.10).

### ❖ Mécanisme d'action des antagonistes de la vitamine K (AVK)

Selon Lesteven *et al* (2018), les antivitamines K présentent une homologie de structure avec le noyau 2-méthyl-1,4-naphtoquinone de la vitamine K1. Ils agissent de

## Rappel bibliographique

manière indirecte en inhibant l'action de la VKORC1 hépatique, bloquant le cycle de la vitamine K et conduisant à l'accumulation de celle-ci sous forme époxyde KO, ainsi que la formation des facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X) est réduite (fig.10).

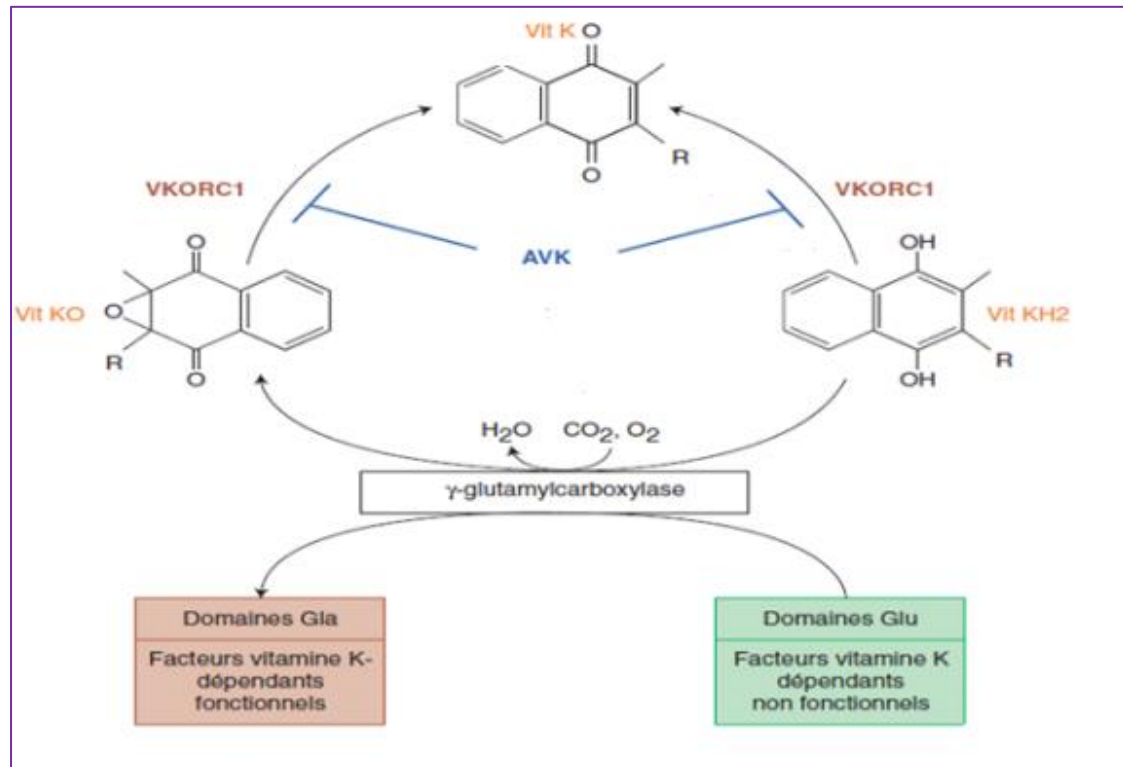


Figure10: Cycle de la vitamine K et mode d'action des AVK (Lesteven *et al.*, 2018)

### I.3. Test d'évaluation de la coagulation

Le principe des tests de la coagulation est d'induire la formation du caillot à partir du plasma et de mesurer le temps de formation initiale du caillot. Chaque méthode d'induction va évaluer une ou plusieurs étapes de la coagulation. La formation du caillot est détectée par des méthodes chronométriques, électromécaniques ou optiques (Frère *et al.*, 2017).

#### ✓ Temps de Quick/ Taux de prothrombine

Le Temps de Quick(TQ) est un test semi-global mis au point par Quick en 1935, il consiste à mesurer le temps de la formation du caillot de fibrine après activation de la voie extrinsèque de la coagulation (facteurs VII, X, V, II, et le fibrinogène) d'un plasma pauvre en plaquettes à 37 °C en présence de thromboplastine tissulaire et d'ions calcium. Le résultat du temps de Quick est exprimé en secondes compris entre

## *Rappel bibliographique*

---

10 et 14 secondes en fonction du réactif et de l'automate utilisés, ou en ratio par rapport à un témoin. Il peut être converti en pourcentage d'activité à partir d'une droite d'étalonnage (droite de Thivolle) : c'est le taux de prothrombine (TP) (**Jourdi et al., 2017**).

Selon **Horellou et al (2012)**, les valeurs normales exprimées en pourcentage sont en général comprises entre 80 et 100 % et les valeurs supérieures à 100 % nécessitent un traitement anticoagulant.

D'après **Jourdi et al (2017)**, ce test est indiqué dans des situations qui nécessitent une exploration de l'hémostase: exploration d'un syndrome hémorragique, d'un syndrome de consommation, Suivi biologique des traitements par antivitamines K, réalisation d'un bilan hépatique ou d'un bilan préopératoire.

### ❖ **INR (*International Normalized Ratio*)**

L'*International Normalized Ratio* (INR) est un test exclusivement réservé à la surveillance des traitements anticoagulants par les antagonistes de la vitamine K « AVK » (**Frère et al., 2017**). Il est calculé à partir du temps de Quick selon la formule suivante :  $(TQ \text{ du témoin} / TQ \text{ du malade})$  (**Siguret et Gouin-Thibault, 2012**).

#### ✓ **Temps de saignement (TS)**

Le temps de saignement (TS) permet d'explorer respectivement les deux voies de la coagulation et l'hémostase primaire. Il n'est plus un examen prescrit à titre systématique lors d'un bilan préopératoire mais il doit être pratiqué chez tout patient ayant une histoire hémorragique (**Horellou et al., 2012**).

#### ✓ **Temps de céphaline activé (TCA)**

Selon **Benet et al (2017)**, le temps de céphaline activé (TCA) est un test semi-global de la coagulation sanguine, réalisé sur un prélèvement sanguin, et analysant la voie intrinsèque de la coagulation (les facteurs XII, IX, IX, VIII, et dans une moindre mesure les facteurs X, V, II, I).

Le TCA est couramment utilisé dans la surveillance biologique des traitements par l'héparine non fractionnée (HNF). Ceci étant, il faut rappeler que le TCA s'est révélé sans intérêt pour la surveillance biologique des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et du pentasaccharide (**Kher et al., 2000**).



## *Rappel bibliographique*

---

### ✓ **La numération des plaquettes**

La numération des plaquettes correspond à l'évaluation du nombre de plaquettes contenues dans un volume de sang donné. Elle constitue un indicateur sur la fonction de coagulation d'un patient. Le dosage plaquettaire doit toujours être effectué avant l'initiation du traitement ou au plus tard 24 heures après le début du traitement anticoagulant (**Rossi et Messas, 2016**).

En cas de surveillance plaquettaire systématique, la numération plaquettaire est réalisée deux fois par semaine pendant un mois, puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement (**Rossi et Messas, 2016 ; Delrue *et al.*, 2019**).

***MATERIEL***

***ET***

***METHODES***

## *Matériel et Méthodes*

---

Le présent travail a été réalisé au service des urgences en collaboration avec le laboratoire centrale de l'établissement Hospitalier EPH (TIRICHINE BRAHIM) de Blida.

Suite à la pandémie et à la situation sanitaire COVID19 que nous vivons jusqu'à présent, la durée de l'ensemble de notre travail a été réalisé durant la période allant du 25 Février au 30 Aout 2020. Notre étude a portée sur l'effet des traitements anticoagulants sur les variations des statuts du métabolisme glycémique, lipidique, rénal.

### **II.1. Matériel**

#### **II.1.1. Matériel biologique**

A cause de condition, notre travail a été réorienté vers une étude prospective « questionnaire en ligne » qui avait pour but de rechercher l'impact des anticoagulants sur les variations métaboliques.

Le matériel biologique était constitué par le sang de patients prélevés à l'hôpital. Les résultats cliniques et biochimiques ont été récupérés et analysés.

#### **II.1.2. Matériel non biologique**

Nous n'avons pas effectués assez de manipulations et de ce fait l'utilisation de matériel de laboratoire est limitée.

### **II.2. Méthodes**

#### **II.2.1. Description de la population**

Cette étude a été réalisée sur 27 patients (tableau III). Nous avons incluent tous les patients qui sont traiter par des anticoagulants et atteints des complications thromboemboliques veineuses.

##### **➤ Critères d'inclusion**

- Patient atteint de complication thromboembolique veineuse, nécessitant une anticoagulation par une héparine ou une antivitamine k; en traitement curatif.
- hommes et femmes (toutes âges).
- patients ayant un questionnaire complet.

### ➤ Critères d'exclusion

- patient nécessitant une anticoagulation temporaire, liés à une intervention chirurgicale (traitement préventif).
- patient ne nécessitant pas d'anticoagulation (ayant un INR normal).

### II.2.2. Questionnaire en ligne

Le questionnaire en ligne a été réalisé dans le but d'enrichir notre travail suite aux difficultés de la réalisation de notre stage pratique. Le questionnaire consiste en une étude prospective. A travers ce questionnaire, nous avons rassemblé les renseignements liés à la prise d'un traitement anticoagulant et leurs incidences sur la santé.

Pour cela, nous avons utilisé l'outil « Google Forms » en ligne pour récolter les informations liées à notre étude.

#### ▪ Fiche de renseignement et questionnaire

Une fiche de renseignement a été utilisée pour répertorier :

- données sociodémographiques (âge, sexe).
- données anthropométriques (taille, poids).
- type et voie d'administration d'anticoagulant : injectable (héparine) ou oral (AVK).
- état de santé général du patient (DT, HTA.).
- valeur de TP et INR pour tester la coagulation.
- Bilan glucidique (Gly, HbA1c), lipidique (CT, HDLc, LDLc, TG), rénal (Urée, Créatinine).

Les données que nous avons récoltées concernent notre étude rétrospective réalisée grâce à la consultation des dossiers médicaux des malades internes archivés de l'hôpital.

Nous avons aussi, assemblé les réponses individuelles des patients externes en se basant sur la fiche de renseignement déjà cité (voir l'annexe 4).

### II.2.3. Paramètres anthropométriques

#### II.2.3.1. Calcul de l'indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC permet de déterminer la corpulence d'une personne. Il est calculé en utilisant deux paramètres, le poids en kg et la taille en m, selon la formule présente :

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m)}$$

## Matériel et Méthodes

Les résultats de l'IMC sont interprétés et classés selon des valeurs de références validés par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (**voir l'annexe1**).

### II.2.4. Paramètres biochimiques

Nous tenons à présenter le principe et les modes opératoires des résultats que nous avons obtenus.

#### II.2.4.1. Contrôle de la coagulation

##### ➤ *Temps de Quick / Taux de prothrombine*

**Principe :** Cette technique est basée sur la détermination de temps écoulé, jusqu'à la formation du coagulum (coagulation) à 37°C, en présence de thromboplastine tissulaire. Le TQ ainsi mesure pourra être converti en taux de prothrombine (TP) ou en INR.

##### **Mode opératoire :**

- Préchauffer le montant nécessaire de réactif de thromboplastine et l'échantillon à 37±1°C sans dépasser les 10 min.
- Commencer le test TP en mélangeant deux volumes de réactif préchauffé avec un volume de plasma citraté préchauffé.
- Compter le temps écoulé à partir de la réalisation du mélange et s'arrêter lorsque le coagulum se forme.
- Les valeurs peuvent s'exprimer en secondes (TQ), en pourcentage (TP), ou en *International Normalized Ration* (INR), ce dernier est calculé d'après la formule suivante :

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{TQ patient}}{\text{TQ témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

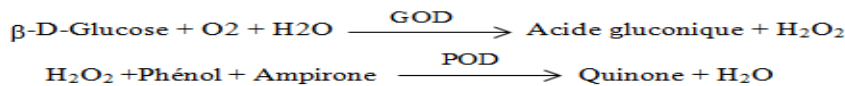
↑ Temps de Quick

← Indice de sensibilité international, spécifique du réactif thromboplastine utilisé

### II.2.4.2. Statut glycémique

#### ➤ Dosage de la glycémie

**Principe :** Cette technique est basée sur le spectrophotomètre *Mindray BA-88A* pour le dosage du glucose, en suivant une méthode enzymatique colorimétrique, selon le couple de réaction enzymatique suivant :



Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose présent dans l'échantillon en acide gluconique, dont le produit formé est le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), qui catalyse l'oxydation de chromogène d'oxygène en présence de peroxydase (POD) et de phénol-ampirone, qui fait par la suite l'apparition d'une couleur rose de produit quinone formé à 505nm et 37°, proportionnelle à la concentration de glucose présent dans l'échantillon testé.

#### Mode opératoire

Le dosage manuel de la glycémie par spectrophotométrie doit réaliser par la préparation de 3 tubes : blanc, étalon et échantillon, (**tableau III**) pour chaque patient.

**Tableau III :** Mode opératoire du dosage de la glycémie

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif de travail (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon ( $\mu\text{L}$ )	--	10	--
Echantillon ( $\mu\text{L}$ )	--	--	10

- On Pipette dans une cuvette, on mélange le contenu, puis on faire une incubation pendant 5 minutes à 37°C ou 20 minutes à température ambiante.

✓ Le spectrophotomètre doit ajuster à zéro en fonction de l'eau distillée.

La lecture de l'absorbance (A) de l'étalon et de l'échantillon, se fait en comparaison avec le blanc de réactif. La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes.

#### Calcul :

Le calcul de la concentration de glucose (exprimé en g/l) se fait grâce aux valeurs de l'absorbance (A) de l'étalon et celles de l'échantillon, plus que la concentration de l'étalon, selon la formule suivante :

$$C \text{ Glu} \left( \frac{g}{l} \right) = \frac{(A) \text{Echantillon}}{(A) \text{Etalon}} \times n$$

n= concentration d'étalon  
d'où n= 1g/l

### ➤ Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)

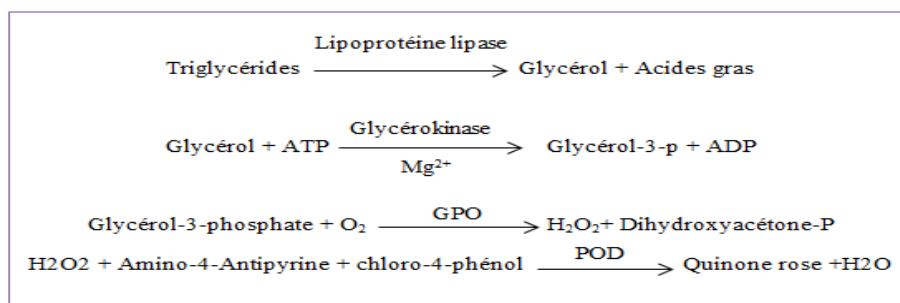
**Principe :** L'analyseur automatique *MEDCOON* a été utilisé pour déterminer le pourcentage (%) de l'HbA1c par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), en reflétant l'équilibre glycémique moyen des 2 à 3 mois passés, l'élévation de son taux correspond à un mauvais contrôle de la glycémie.

Cette méthode consiste à diluer le sang total automatiquement et l'injecté dans des colonnes dont chacune contenant un préfiltre et une micro-colonne analytique garnie d'une résine échangeuse d'ions, permettant de former des interactions ioniques en facilitant la séparation. L'élution de l'HbA1c est réalisée dans un gradient de tampon avec augmentation de la force ionique. Les HbA1c retenues sont détectées par mesure de l'absorbance à une longueur d'onde de 415nm (elle peut rester stable pendant 1 heure).

### II.2.4.3. Statut lipidique

#### ➤ Dosage des triglycérides

**Principe :** Il s'agit d'une méthode colorimétrique enzymatique, utilisée pour la détermination des triglycérides plasmatique, grâce à l'utilisation d'un analyseur automatique *MINDRAY BS-330*. Les triglycérides sont hydrolysés par une lipoprotéine-lipase (LPL) en glycérol et en acides gras. Le glycérol kinase (GK) catalyse par la suite la phosphorylation de glycérol en glycérol-3-phosphate par l'ATP. L'oxydation du glycérol-3-phosphate est catalysée par la glycérol-phosphate-oxydase (GPO) pour former du dihydroxyacétone-phosphate et du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). En présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du 4-chlorophénol et de 4-aminoantipyrine pour former la quinonéimine (dérivé de coloration rouge), selon la réaction de TRINDER, 1969, qui est mesuré à 512 nm. Le dosage de TG se fait selon les réactions suivantes :



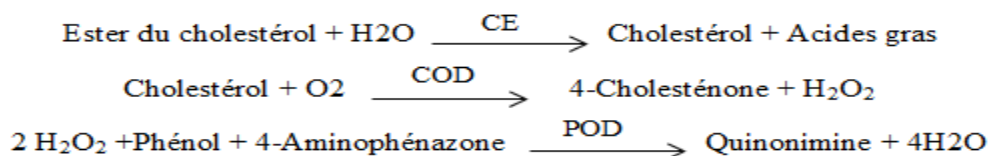
## Matériel et Méthodes

- L'intensité de la coloration rouge développée est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides et est mesurée par photométrie. Les calculs des concentrations analysées des échantillons sont effectués automatiquement par l'analyseur automatique *Mindray*.

### ➤ Dosage du cholestérol total

**Principe :** L'analyseur automatique *Mindray BS-330* a été utilisé pour le dosage du cholestérol total présent dans l'échantillon (sérum), basé sur une méthode enzymatique colorimétrique catalysée par le cholestérol estérase (CE), qui hydrolyse les esters de cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras (composé coloré).

D'autre part, le cholestérol oxydase (COD) catalyse l'oxydation du cholestérol en cholesténone-4 et en peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène formé réagit avec le couple phénol et 4-amino-phénazone (4-AAP), en présence de peroxydase (POD), pour former un colorant quinonimine rouge, selon la réaction suivante:



- L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol dans l'échantillon testé. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm. L'analyseur automatique *Mindray*, calcule automatiquement la concentration analysée de chaque échantillon.

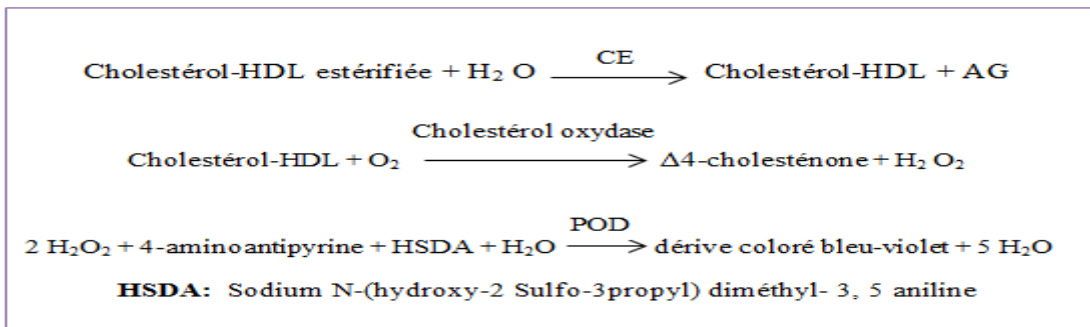
### ➤ Dosage du cholestérol-HDL (HDLc)

**Principe :** L'analyseur automatique de biochimie *Mindray BS-330* a été utilisé pour le dosage du cholestérol HDL basé sur une méthode enzymatique colorimétrique. En présence d'ions magnésium et de sulfate de dextran, il se forme des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les chylomicrons ; ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes modifiées par du PEG (polyéthylène glycol). Le surnageant après centrifugation contient les HDL cholestérol. La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase



## Matériel et Méthodes

et de cholestérol-oxydase modifiées par du PEG. Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par le cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé en présence d'oxygène en  $\Delta 4$ -cholesténone avec formation de peroxyde d'hydrogène (produit), en présence de peroxydase, le produit formée réagit avec le 4-AAP et l'HSDA avec formation d'un dérivé coloré. Les réactions suivantes résument le dosage du HDL cholestérol:



- L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol HDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm. L'analyseur automatique utilisé permet de calculer automatiquement la concentration analysée de chaque échantillon.

### ➤ Calcul de cholestérol-LDL (LDLc)

La concentration en cholestérol LDL dans l'échantillon est déterminée à partir des résultats de TG, CT et HDLc par la formule de FRIEDWALD :

$$\text{LDLc (g/l)} = \text{CT} - (\text{TG}/5 + \text{CT} - \text{HDLc})$$

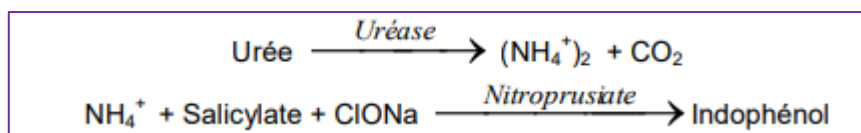
CT: cholestérol total

## II.2.4.4. Statut rénal

### ➤ Dosage de l'urée sanguine

**Principe :** Il s'agit d'une méthode enzymatique colorimétrique basé sur l'action spécifique de l'uréase qui hydrolyse l'urée en ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) et en anhydride carbonique ( $\text{CO}_2$ ). Les ions ammonie réagis avec salicylate et hypochlorite ( $\text{ClONa}$ ), en présence du catalyseur nitroprisuate, pour former un indophénol vert, selon la réaction suivante :

## Matériel et Méthodes



- L'intensité de coloration proportionnelle à la concentration en urée dans le spécimen. Elle est mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre *Mindray BA-88A* à une longueur d'onde de 580nm.

### Mode opératoire

4 tubes qu'ont on doit préparer afin de réaliser le dosage de l'urée manuellement. Le tableau IV montre les mesures nécessaires pour le dosage.

**Tableau IV:** Mode opératoire du dosage de l'urée sanguine

	Blanc	Étalon	Echantillon
Réactif de travail (ml)	1.0	1.0	1.0
Étalon (µL)	-	10	-
Echantillon (µL)	-	-	10
R2 (ml)	1.0	1.0	1.0

- On pipette dans une cuvette, en mélange, ensuite on faire une incubation pendant 5 minutes à 37°C ou 10 minutes à température ambiante.
- on pipette encore une fois selon les mesures mentionnés dans le tableau précédent.
- on mélange et on incube pendant 5 min à 37°C ou 10 min à température ambiante.
- enfin, on faire la lecture de l'absorbance (A) de l'étalon et de l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes à 15-25°C.

### Calcul

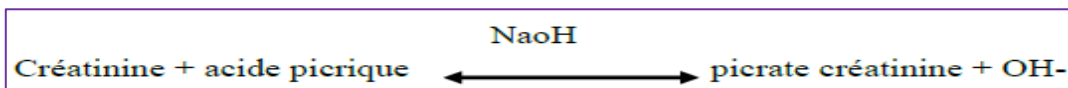
L'obtention de la concentration de l'urée se fait par la mesure de l'absorbance de l'échantillon (dosage) sur l'absorbance de l'étalon, le tous multiplié avec la concentration de l'étalon, selon la formule suivante :

$$\text{Résultat} = \frac{\text{Abs (Dosage)}}{\text{Abs (Etalon)}} \times \text{concentration de l'Etalon}$$

## Matériel et Méthodes

### ➤ Dosage de la créatinine sanguine

**Principe :** Il s'agit d'une méthode colorimétrique de la créatinine repose sur la réaction de la créatinine en contact avec le picrate de sodium. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe rougeâtre. L'intervalle de temps choisi pour les lectures permet d'éliminer la plupart des interférences connues de la méthode. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon testé, selon l'équation suivant :



### Mode opératoire

Nous avons utilisé le spectrophotomètre *Mindray BA-88A* pour doser la créatinine, en suivant une méthode enzymatique colorimétrique. Les réactifs sont placés à une température ambiante, pour chaque patient 3 tubes a préparés (blanc, étalon, échantillon), on pipette dans chaqu'un des tubes comme suit :

**Tableau V:** Mode opératoire de dosage de la créatinine sanguine

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif de travail (μL)	500	500	500
Etalon (μL)	--	50	50
Echantillon (μL)	--	--	50

- ✓ Le spectrophotomètre doit régler sur zéro en fonction de l'eau distillée.
- on Pipette dans une cuvette et on mélange, ensuite on active le chronomètre et en consultant l'absorbance (A1) au bout de 30 secondes puis de 90 secondes (A2) après avoir ajouté l'échantillon de test.

#### ▪ calcul

Le calcul de la concentration de créatinémie est donné par la formule suivant :

$$C \left( \frac{g}{l} \right) = \frac{(A1-A2) \text{ Essai}}{(A1-A2) \text{ Etalon} \times \text{Concentrations de l'étalon}}$$

### II.2.5. Analyse des données

L'ensemble des données et des informations qu'on a obtenus ont été saisi, classifié et analysé de manière statistique à l'aide du logiciel informatique Microsoft Excel.

***RESULATATS***  
***ET***  
***DISSCUSSION***

## Résultats et discussion

Rappelons que notre étude est portée sur 27 patients âgés de 36 à 90 ans (**tableau VI**). Dans cette étude, des patients hospitalisés ont été inclus, aussi que des externes ont tous été inclus dans l'interrogatoire (questionnaire) en ligne, tous les patients sont sous anticoagulants. Pour ce faire, nous allons explorer nos résultats par :

- Une étude descriptive des caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la population.
- Répartition selon le traitement anticoagulant : Coumadin (CD), Sintrom (ST), Lovenox (LV) et association de deux anticoagulants (AAG).

On a choisi de désigner les anticoagulants par leurs noms commerciaux afin de faciliter la lecture des résultats.

- **Annexe 3** récapitule les anticoagulants principalement cités selon leurs dénominations communes internationales (DCI) et leurs noms commerciaux.

### III.1. Description de la population

L'évaluation clinique et épidémiologique des sujets de l'étude est regroupée dans les tableaux suivants :

**Tableau VI :** Nombre de patients sous ATC recrutés

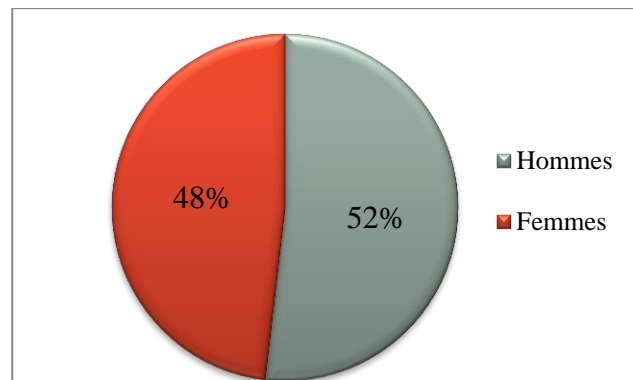
	Total	Homme	Femme
Nombre de patients sous ATC	27	14	13

**Tableau VII:** Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la population de l'étude

	Population
Total n (%)	27 (100%)
Hommes n (%)	14 (51.85%)
Femmes n (%)	13 (48.14%)
Sexe- ratio	14/13 (1.07)
Age (ans) (moy ± ESM)	59,86±2,63
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (moy ± ESM)	26,21±0,807
DT1 n (%)	8 (29.62%)
DT2 n (%)	4 (14.81%)
HTA n (%)	14 (51.85%)

### III.2. Répartitions des paramètres étudiés

#### III.2.1. Répartition selon le sexe



**Figure11** : Répartition de la population selon le sexe

La représentation graphique (**fig.11**), permet de constater que notre population est équilibrée (légère prédominance masculine) avec 14 hommes 52% et 13 femmes 48% traités par différents types d'anticoagulants, dont le sexe ratio H/F de la population est 1,07.

D'après les données qu'on a obtenues (**tableau VII**), on suggère que notre population est équilibrée. Ces résultats sont semblables à ceux de plusieurs travaux rapportant sur les anticoagulants, les résultats issues d'une étude élaborée en 2016 par Maeder, montre que la répartition homme/femme de leurs population est équilibrée avec 53,5% contre 46,5% (**Maeder, 2016**).

#### III.2.2. Répartition selon l'âge et le statut anthropométrique

Notre population est constituée de deux sexes dont l'âge des patients compris entre 36 et 90 ans.

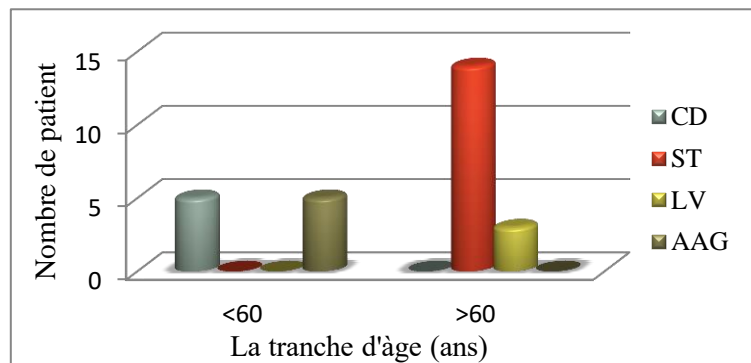
Le statut anthropométrique a fait l'objet d'un seul paramètre qui est l'indice de masse corporelle (IMC). Les données issues de nos résultats (**tableau VIII**), permettent de construire les histogrammes suivants:

**Tableau VIII:** Valeurs des moyennes de l'âge et l'IMC

	Total	Coumadin (n=5)	Sintrom (n=14)	Lovenox (n=3)	Association de deux (n=5)
Age (ans)	59,86±2,63	54,2±10,84	62,79±3,20	62,67±2,33	56,6±5,64
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,21±0,80	28,08±2,88	26,8±0,79	24,16±4,87	24,26±1,55

## Résultats et discussion

Nous constatons que les personnes âgées sont les plus susceptibles d'être traités par les ATC avec une moyenne d'âge  $59,86 \pm 2,63$  ans, ainsi que un IMC moyen de  $26,21 \pm 0,80$  kg/m<sup>2</sup> qui présente un léger surpoids.



**Figure 12:** Distribution de la population selon l'âge moyen en fonction de l'ATC

Nos résultats montrent que les valeurs de moyen d'âge selon le traitement ATC pour les quatre (4) groupes sont:  $54,2 \pm 10,84$  ans pour CD,  $62,79 \pm 3,20$  ans pour ST,  $62,67 \pm 2,33$  ans pour LV et  $56,6 \pm 5,64$  pour AAG (**tableau VIII**). Nous remarquons que ST est le plus prescrit pour les personnes âgées (plus de 56 ans avec un pourcentage de 51.85 % suivie par LV avec un faible pourcentage de 11.11%, ainsi que le traitement par un ATC commence dans un âge relativement jeune chez 22.22% de la population avec un âge min=36 ans et âge max=90 ans, donc l'apport des ATC est en augmentation avec l'avance d'âge (>50ans). Nos résultats montrent que l'âge moyen de toute la population est de 59ans, d'où plus de 51% ayant une prise d'ATC après l'âge de 60 ans (**fig.12**).

Plusieurs études ont montrées que l'âge est considéré comme un facteur de risque principal des complications thromboemboliques et cardiovasculaires qui nécessitent un traitement par les anticoagulants.

Nos résultats concordent avec celles de l'étude de Blasak, qui montre que plus de 80% des patients sous anticoagulants ont plus de 60 ans. Ceci s'explique en partie avec l'augmentation des pathologies corrélées au vieillissement de la population et à l'augmentation de l'espérance de vie. Il y a donc une hausse de la consommation d'anticoagulants (**Blasac, 2017**). De plus, une autre étude montre que les patients sous traitement anticoagulant oral ont en grande majorité plus de 65 ans avec 84,3% (**Maeder, 2016**).

## Résultats et discussion

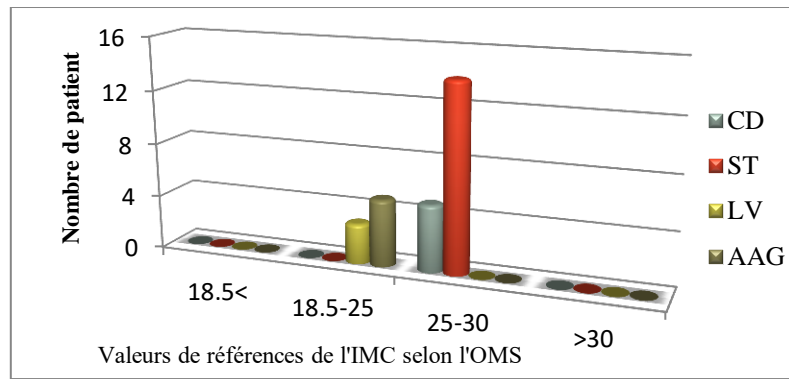


Figure13: Répartition des valeurs moyenne de l'IMC en fonction de l'ATC

Nous constatons que les valeurs moyennes de l'IMC selon l'ATC pour les 2 groupes qui sont sous Lovenox avec  $24,16 \pm 4,87 \text{ kg/m}^2$  et qui sont traités par deux ATC  $24,26 \pm 1,55 \text{ kg/m}^2$ , ces valeurs sont dans la norme ( $\text{IMC} < 25$ ), rappelons que cette IMC caractérise un poids normal, alors que ceux qui sont sous Coumadine et sous Sintrom, présentent respectivement  $28,08 \pm 2,88 \text{ kg/m}^2$  et  $26,8 \pm 0,79 \text{ kg/m}^2$ , présentent un surpoids avec  $\text{IMC} [25-30] \text{ kg/m}^2$  (**fig.13**). Nous remarquons aussi que la valeur moyenne de l'IMC pour l'ensemble de la population est de  $26,21 \pm 0,80 \text{ kg/m}^2$ , ce qui indique un léger surpoids (**tableau VIII**). Cela implique que la relation entre la prise du poids suite à la prise des ATC est faible.

Selon **Gatta-Cherifi (2016)**, l'obésité qui correspond à un excès de masse grasse est considérée comme une maladie par l'OMS. Elle est définie par un indice de masse corporelle supérieur à  $30 \text{ kg/m}^2$ . C'est un facteur de risque de maladies métaboliques et cardiovasculaires.

L'obésité provoque un état prothrombotique favorisé par une inflammation chronique, une fibrinolyse altérée et des facteurs cliniques tels que l'immobilité et l'insuffisance cardiaque. Les adipokines et les cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les macrophages dans le tissu adipeux contribuent à la régulation positive des facteurs pro-coagulants tels que le facteur tissulaire et l'inhibiteur du plasminogène-1 (PAI-1), ce qui entraîne une augmentation de la production de thrombine, une activation accrue des plaquettes et un risque accru de thrombose (**Tromeur et al., 2020**).

Cela nous conduit à suggérer que la relation entre la prise de poids ( $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) et la survenue des complications cardio-métaboliques nécessitant



## Résultats et discussion

l'anticoagulation est importante. Rappelons que, nos résultats suggèrent que la prise du poids est faiblement reliée avec la prise des ATC.

### III.2.3. Répartition selon les types d'anticoagulant

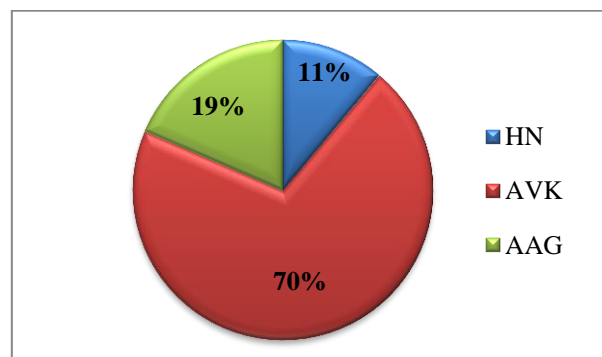
Les anticoagulants présents dans notre population sont issus de 2 familles : les héparines (HN) et les (AVK). Une association entre les deux anticoagulants, peut être prescrite dans certains cas.

#### ❖ Héparinique-antivitamine K

L'utilisation d'un dérivé héparinique à action anticoagulante immédiate est indispensable lors de l'instauration d'un traitement par AVK, particulièrement à la phase aiguë du traitement de la MTEV. En effet, le délai d'action des AVK est long, dépendant de la demi-vie des protéines de la coagulation vitamine K-dépendante. Le recours à des algorithmes posologiques adaptés à l'âge est recommandé pour l'instauration d'un traitement par AVK car il permet de réduire le délai d'obtention d'équilibre et limite les surdosages (Delrue et al., 2019).

**Tableau IX:** Les familles des anticoagulants prescrits

Famille d'anticoagulant	Héparines (HN)	Antivitamine k (AVK)	Association de deux (AAG)
N	n=3	n=19	n=5
Pourcentage %	11.11%	70.37%	18.51%



**Figure14:** Répartition de la population selon la famille d'ATC

Selon nos résultats (fig.14), il y avait 19 patients dans le groupe AVK avec 70% et 3 patients dans le groupe HN (HBPM) avec 11% et le reste de la population ont été

## Résultats et discussion

traités par l'association de deux types d'ATC avec 19% (**tableau IX**). Cela suggère que les AVK (anticoagulants oraux) sont les plus utilisés par notre population.

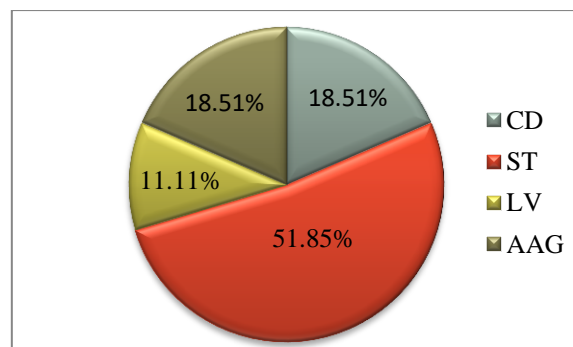
Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de Blasac dont les AVK et les HBPM représentent la plus grande partie des prescriptions dans le service avec 40% et 38% des traitements respectivement, d'où les AVK restent les anticoagulants oraux de choix, (**Blasac, 2017**).

### III.2.3.1. Les différentes ATC prescrits

Les anticoagulants présents dans notre population sont répartis en quatre groupes (**Tableau X**) : Coumadine (CD), Sintrom (ST), Lovenox (LV) et association de deux anticoagulants (AAG).

**Tableau X** : Différentes marques des ATC prescrits

Total	Coumadin (CD)	Sintrom (ST)	Lovenox (LV)	Association de deux (AAG)
N= 27	(n=5)	(n=14)	(n=3)	(n=5)
Pourcentage %	18.51%	51.85%	11.11%	18.51%



**Figure15** : Distribution de la population selon l'ATC

D'après nos résultats exprimés en (%) des patients (**fig.15**) qui sont sous ATC, nous remarquons que ST est un ATC fréquemment utilisé avec 51.85%, suivies par CD et AAG qui sont moins utilisés par rapport à ST avec 18.51% pour les deux, d'où LV reste un ATC faiblement utilisé dans notre population avec 11.11% (**tableau X**). Nous suggérons donc que Sintrom est l'anticoagulant le plus utilisé en Algérie.

### III.2.4. Répartition des variables métaboliques selon le traitement ATC

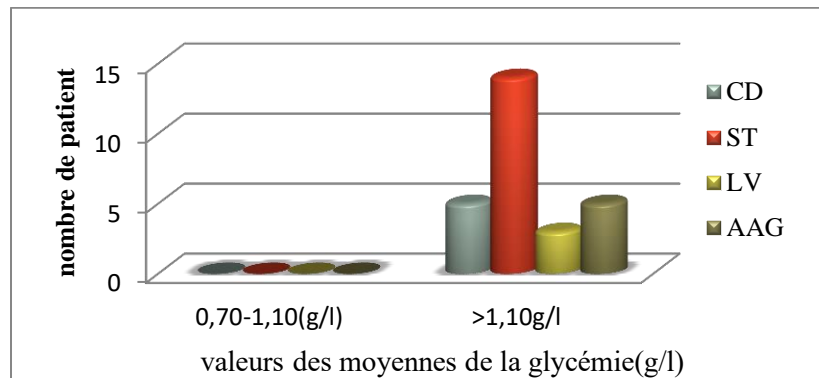
Les résultats de la répartition des statuts métaboliques (glycémique, lipidique et rénale, test du suivi des anticoagulants) sont représentés ci-après.

## Résultats et discussion

### III.2.4.1. Répartition selon l'équilibre glycémique

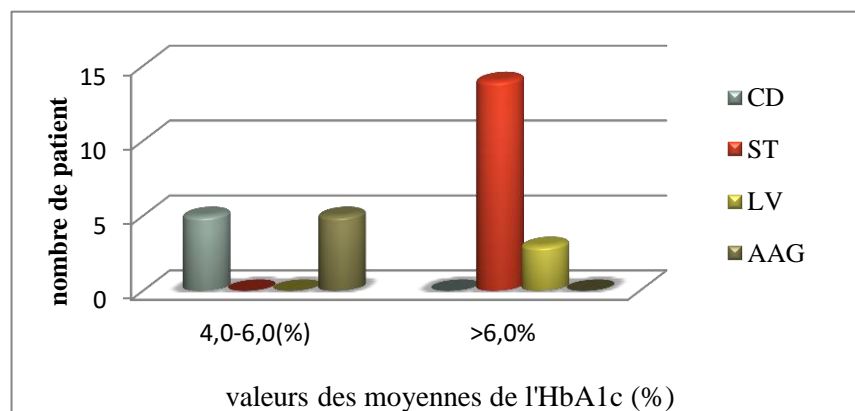
**Tableau XI:** Les valeurs moyennes de la glycémie selon l'ATC

	Total	Coumadin (n=5)	Sintrom (n=14)	Lovenox (n=3)	Association de deux ATC (n=5)
Gly	1,78±0,19	1,412±0,38	1,94±0,28	2,49±0,78	1,47±0,50
HbA1C	6,26±0,26	5,73±0,69	6,77±0,41	6,7±0,79	5,61±0,18



**Figure16 :** Répartition des valeurs moyennes de la glycémie selon l'ATC

Not résultats obtenues (**fig.16**), montrent que le taux moyen de la glycémie est élevé avec  $1,78\pm 0,19$  g/l chez toute la population, ainsi que chez les trois groupes traité par un seul ATC avec  $1,412\pm 0,38$  g/l pour CD,  $1,94\pm 0,28$  g/l pour ST et  $2,49\pm 0,78$  g/l pour LV, et le groupe traité par l'association de deux ATC avec  $1,47\pm 0,50$  g/l (**tableau XI**). Nous suggérons que la prise de l'ATC peut provoquer un déséquilibre glycémique.



**Figure 17:** Répartition des valeurs moyennes de l'HbA1c selon l'ATC

## Résultats et discussion

D'après nos résultats (**fig.17**), nous constatons que le pourcentage de l'HbA1c chez notre population est de  $6,26\pm 0,26\%$  (**tableau XI**). Il est relativement élevé par rapport aux normes ( $HbA1c > 6\%$ ), cela est représenté aussi par les 2 groupes sous ST avec  $6,77\pm 0,41\%$  et sous LV avec  $6,7\pm 0,79\%$ , contrairement à ceux qui sont sous CD et AAG avec  $5,73\pm 0,69\%$  pour CD et  $5,61\pm 0,18\%$  pour AAG, qui ont des pourcentages interviens dans la norme  $[4.0-6.0] \%$ . Cela suggère que Sintrom et Lovenox ont un impact (en augmentant) le taux de l'hémoglobine glyquée.

Nous suggérons que la prise d'anticoagulant est proportionnellement relative à un déséquilibre de bilan glucidique (effet hyperglycémiant).

Rappelons-nous que la glycémie est le taux de glucose dans le sang et l'hémoglobine glyquée correspond à l'ensemble des molécules d'hémoglobine modifiée par glycation non enzymatique. Selon **Derr et al, (2003)** depuis les années 1970, il a compris que l'HbA1c reflète la glycémie moyenne au cours des 2 à 3 mois précédents.

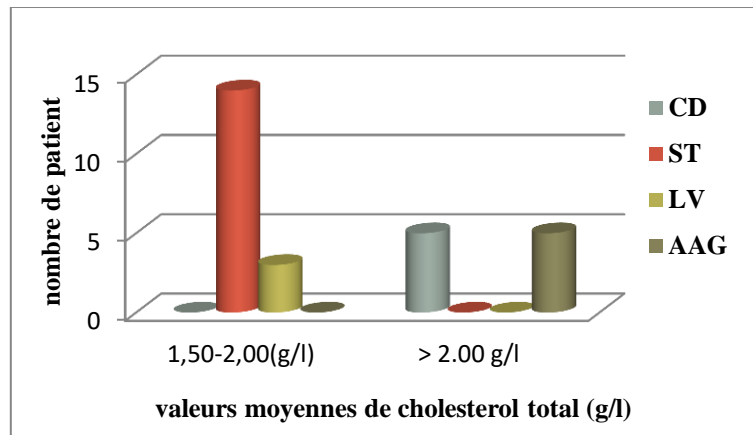
D'après notre interprétation nous suggérons que ce déséquilibre est dû à la composition des anticoagulants en sucre, tels Coumadine et Sintrom qui contiennent de lactose, qui se décompose en galactose et glucose dans l'organisme, d'autre part Lovenox est un polysaccharide contenant de glucosamine. Selon **Nou et Laroche (2016)**, les HBPM ou héparine fractionnés (Lovenox), sont un mélange inhomogène de chaînes polysaccharidiques. Comme ça, ce déséquilibre peut être un signe d'initiation de diabète.

### III.2.4.2. Répartition selon le statut lipidique

**Tableau XII** : Les valeurs moyennes des paramètres du bilan lipidique

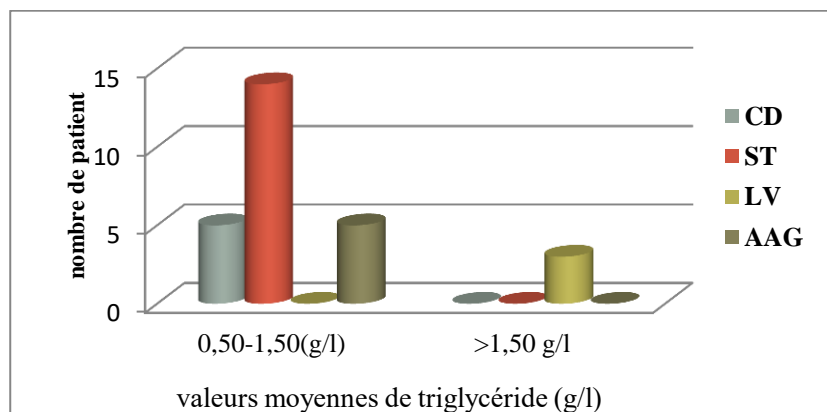
	Total	Coumadin (n=5)	Sintrom (n=14)	Lovenox (n=3)	Association de deux (n=5)
CT	$2,02\pm 0,07$	$2,19\pm 0,11$	$1,89\pm 0,13$	$1,9\pm 0$	$2,09\pm 0,10$
TG	$1,46\pm 0,06$	$1,45\pm 0,06$	$1,48\pm 0,11$	$1,53\pm 0,16$	$1,26\pm 0,12$
HDL	$0,40\pm 0,02$	$0,39\pm 0,04$	$0,41\pm 0,03$	$0,26\pm 0$	$0,44\pm 0,01$
LDL	$1,36\pm 0,04$	$1,38\pm 0,05$	$1,35\pm 0,08$	$1,3\pm 0$	$1,34\pm 0,07$

## Résultats et discussion



**Figure 18:** Répartition des valeurs moyennes de cholestérol total selon l'ATC

Nous observons que le taux moyen de cholestérol total chez la population sous anticoagulants est faiblement élevé avec  $2.02 \pm 0.07$  g/l, d'où les valeurs moyens des 4 groupes issus de la distribution en fonction de l'anticoagulant utilisé sont représentés, dont  $2.19 \pm 0.11$  g/l pour CD,  $1.89 \pm 0.13$  g/l pour ST, de  $1.9 \pm 0$  g/l pour LV et l'association de deux ATC avec  $2.09 \pm 0.10$  g/l (**tableau XII**). Nous constatons que les taux moyens de CT pour les groupes sous ST et sous LV sont appartient aux normes ( $< 2.00$  g/l) (**fig.18**), donc un taux équilibré de CT, par contre nous remarquons un taux déséquilibré de CT chez le groupe sous CD et les patients traiter par l'association des 2 ATC (AAG).

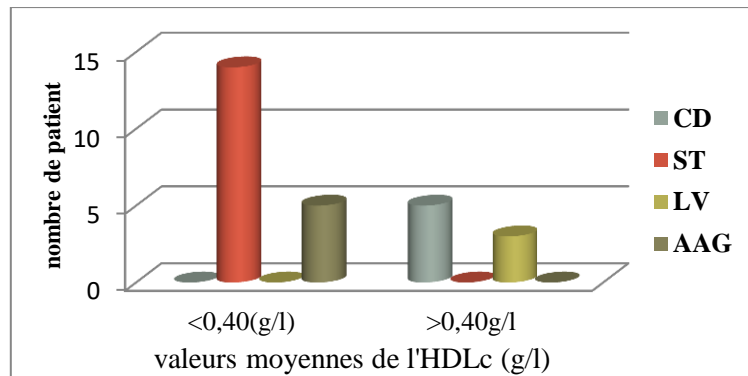


**Figure 19:** Répartition des valeurs moyennes de triglycéride selon l'ATC

Concernant le triglycéride (**fig.19**), nous observons un taux moyen équilibré chez la population total avec  $1.46 \pm 0.06$  g/l et chez les groupes CD, ST et AAG avec des valeurs moyennes de  $1.45 \pm 0.06$  g/l pour CD, de  $1.48 \pm 0.11$  g/l pour ST et  $1.26 \pm 0.12$  g/l pour AAG, qui sont appartient aux normes  $[0.5-1.5]$  g/l, mais un taux

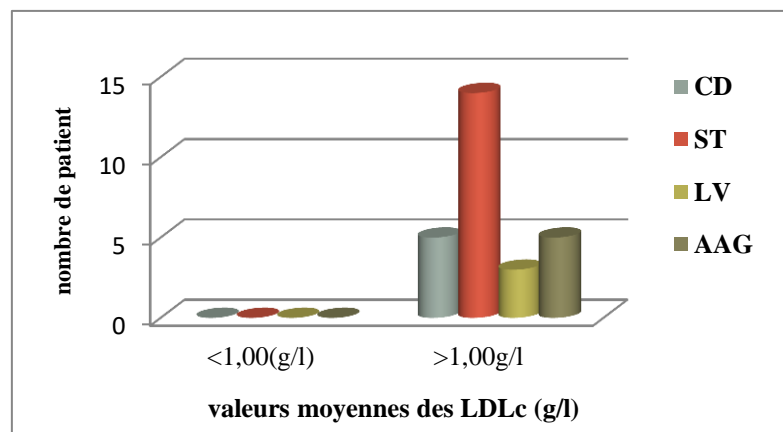
## Résultats et discussion

moyen élevé de TG est remarquable chez les patients sous LV avec de  $1.53 \pm 0.16$  g/l (tableau XII).



**Figure 20:** Répartition des valeurs moyennes de l'HDLc selon l'ATC

Nos résultats montrent que le taux moyen du HDLc chez la population anticoagulée est équilibré  $0.40 \pm 0.02$  g/l (tableau XII), aussi que chez les groupes sous ST et AAG dont les taux moyens de l'HDLc sont dans la norme avec  $0.41 \pm 0.03$ g/l pour ST et  $0.44 \pm 0.01$  g/l pour AAG. Contrairement aux groupes qui sont sous CD et LV avec des valeurs moyennes de  $0.39 \pm 0.04$  g/l pour CD qui signifie un taux légèrement faible d'HDLc, et de  $0.26 \pm 0$  g/l pour LV, ce qui indique un faible déséquilibre remarquable ( $<0.40$ g/l) du bon cholestérol (très faible) (fig.20).



**Figure 21 :** Répartition des valeurs moyennes des LDLc selon l'ATC

Rappelons-nous que le taux de LDL cholestérol (le "mauvais" cholestérol) reste la cible thérapeutique. Pour les personnes suivant un traitement anticoagulant, l'objectif est d'être en dessous de 1g/L (ou 2.6 mmol/L) et pour celles à très haut risque en dessous de 0.7 g/L (ou 1.8 mmol/L) (Joubert, 2018).

## *Résultats et discussion*

---

Nous remarquons que le taux moyen de LDLc est déséquilibré ( $>1\text{g/l}$ ) (**fig.21**), chez toute la population avec  $1.36\pm 0.04\text{g/l}$ , ainsi que chez tous les groupes répartis en fonction de l'anticoagulant utilisé, avec les valeurs moyennes sont  $1.38\pm 0.05\text{g/l}$  pour CD,  $1.35\pm 0.08\text{g/l}$  pour ST,  $1.3\pm 0\text{g/l}$  pour LV et  $1.34\pm 0.07\text{g/l}$  pour AAG (**tableau XII**).

Les anticoagulants présentent un faible reflet sur la valeur moyenne de cholestérol (faible hypercholestérolémie) pour le total de la population, ainsi que pour le traitement par l'association des deux ATC. Selon **Iglesias (2018)**, les anticoagulants peuvent varier le taux de cholestérol total, en provoquant une augmentation de 10 à 20 % des taux de cholestérol.

Par ailleurs, le groupe sous CD ne présente aucuns troubles pour les autres paramètres (TG et HDL), à l'inverse de taux de LDL.

D'autres parts, nos résultats montrent que le groupe sous Sintrom ne traduit aucun déséquilibre, pour l'ensemble des paramètres de bilan lipidique (CT, TG, HDL) contrairement au LDL. De plus, les groupes sous CD et sous LV présentent un déséquilibre (HDL et LDL).

Les LDLc en excès diffusent dans le sous-endothélium, s'y oxydent, déclenchent une cascade inflammatoire et causent l'athérosclérose (plaque d'athérome) qui affecte les parois artérielles. En évoluant, la plaque d'athérome peut soit croître dans la lumière artérielle, soit se fragiliser et se rompre déclenchant brutalement la cascade de coagulation et la formation d'un caillot. Ce processus exprime la relation entre MCV et troubles du profil lipidique (**Descamps O.S., 2019**).

Nous pouvons constater que le taux de mauvais cholestérol LDL est supérieurs aux normes (plus de  $1\text{g/l}$ ) d'un patient sous ATC, qui signifie à un risque cardiovasculaire majeur, pour l'ensemble des ATC utilisés par notre population, ainsi que pour l'association des deux anticoagulants.

Une faible hypercholestérolémie a été présente chez notre population. Selon **Michaux (2018)**, l'hypercholestérolémie correspondant à une augmentation du LDLc, les triglycérides étant normaux.

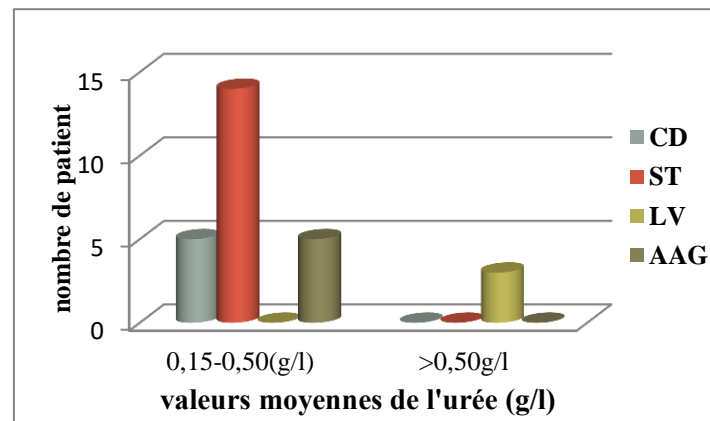
## *Résultats et discussion*

D'après nos résultats obtenus, nous concluons qu'il y a une association forte et indépendante entre la prise d'un ATC et les troubles de statut lipidique.

### **III.2.4.3. Répartition selon le statut rénal**

**Tableau XIII** : les valeurs moyennes des paramètres du bilan rénal

	Total	Coumadin (n=5)	Sintrom (n=14)	Lovenox (n=3)	Association de deux (n=5)
Urée	0,45±0,06	0,41±0,06	0,42±0,06	0,88±0,56	0,34±0,05
Créat	14,52±2,86	10,69±0,77	15,17±4,37	26,35±15,37	7,97±0,83

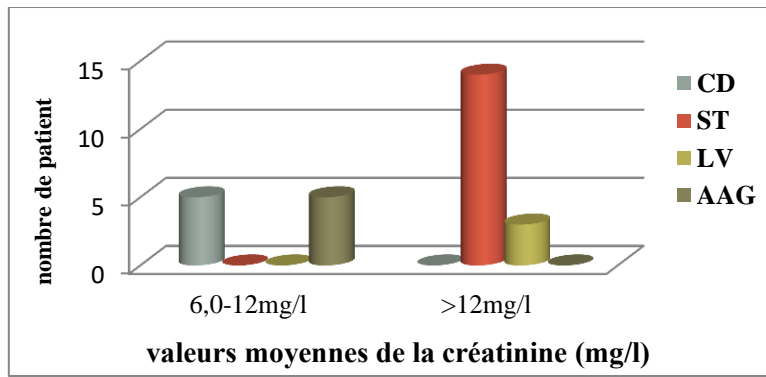


**Figure 22:** Répartition des valeurs moyennes de l'urée selon l'ATC

Nos résultats (**fig.22**), montrent que les valeurs de l'urée selon le traitement anticoagulant pour les quatre (4) groupes : 0.41±0.06 pour CD, 0.42±0.06 pour ST, 0.88±0.56 pour LV et 0.34±0.05 pour AAG (**tableau XIII**). Nous constatons que les valeurs de l'urée sont dans la norme pour CD, ST et AAG alors que pour LV, la concentration est importante, la valeur moyenne pour l'ensemble de la population est de 0.45±0.06 ce qui est aussi dans la norme. Rappelons-nous que l'urée, un autre marqueur reflétant la fonction rénale, provient de la destruction des protéines, elle est entièrement filtrée par les glomérules. Son taux sanguin reflète le fonctionnement global des reins (**Iseki et al., 2003**).



## Résultats et discussion



**Figure 23** : Répartition des valeurs moyennes de la créatinine selon l'ATC

D'après les résultats mentionnés dans le **tableau XIII**, les valeurs de créatinine sont comme suit :  $10,69 \pm 0,77$  mg/l pour CD,  $15,17 \pm 4,37$  mg/l pour ST,  $26,35 \pm 15,37$  mg/l pour LV et  $7,97 \pm 0,83$  mg/l dans le cas d'une association de deux anticoagulants, nous observons que les valeurs de créatinine pour CD et AAG, sont dans la norme et celles pour ST et LV sont élevées ainsi que pour la valeur moyenne est  $14,52 \pm 2,86$  mg/l (**fig.23**), sachant bien que la créatinine est le marqueur de filtration endogène le plus largement utilisé pour estimer le taux de filtration glomérulaire (**Hao Wang et al.,2018**). Nous suggérons que les personnes sous LV, sont les plus d'être susceptibles d'atteindre une insuffisance rénale suivie par les personnes sous ST, en raison de leur tendance à l'élimination rénale de certains anticoagulants.

Selon **Niksic et al (2006)**, les HBPM sont métabolisées par le rein, raison pour laquelle il existe un possible effet cumulatif lors de l'administration répétée d'HBPM en cas d'insuffisance rénale chronique. La surveillance de la fonction rénale est indispensable compte tenu de l'élimination rénale plus ou moins importante des anticoagulants(AVK). Dans le cas d'une insuffisance rénale, le traitement anticoagulant doit être utilisé avec prudence avec une surveillance permanente. Cette surveillance doit être réalisée à l'aide du calcul de l'urée sanguine ainsi que la créatinine.

## Résultats et discussion

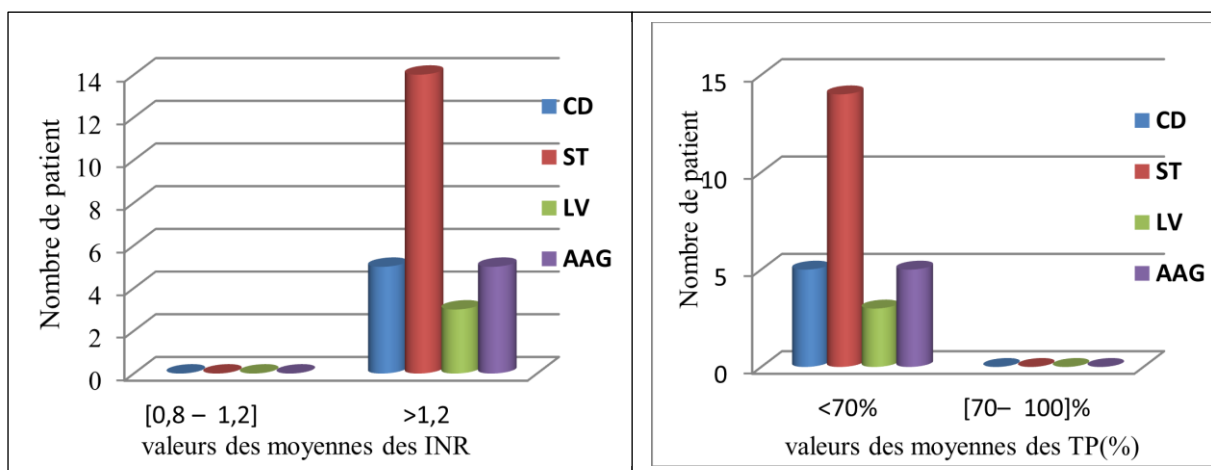
### III.2.4.4. Répartition selon les paramètres de contrôle des traitements ATC

La surveillance du traitement anticoagulant, se fait via un contrôle régulier de bilan de l'hémostase : l'International Normalized Ratio (INR) ainsi que le taux de prothrombine (TP), ces paramètres sanguins reflétant le niveau d'anticoagulation du patient (Maeder, 2016).

**Tableau XIV:** les valeurs moyennes des paramètres de contrôle de l'ATC

	Total	Coumadin (n=5)	Sintrom (n=14)	Lovenox (n=3)	Association de deux (n=5)
INR	2,65±0,11	2,99±0,18	2,54±0,19	2,27±0,49	2,82±0,15
TP	30,14±3,08	21,75±2,89	31,19±4,30	47±21	28±1,52

D'après Les résultats tirés par le **tableau XIV**, nous constatons que le taux moyen du TP chez la population participée à notre étude est dans les normes par rapport aux patients suivant un traitement ATC avec 30,14±3,08 %, aussi que pour les quatre (4) groupes d'ATC: CD avec 21,75±2,89 %, ST avec 31,19±4,30 %, LV avec 47±21 % ainsi que AAG avec 28±1,52 %. Sachant que la zone thérapeutique du TP par rapport à un patient sous un traitement ATC est < 70% (**fig.24**).



**Figure 24 :** Répartition des valeurs moyennes des INR et de TP selon l'ATC

Selon les résultats obtenus (**tableau XIV**), nous constatons tous les patients qui sont sous anticoagulothérapie et atteints une maladie thromboembolique avaient un INR moyen dans la zone cible ( $2.0 < \text{INR} < 4.0$ ) (**fig.24**) avec une valeur moyenne de  $2.65 \pm 0.11$  chez le total de la population, ainsi que chez les quatre (4) groupes d'ATC:  $2,82 \pm 0,15$  pour AAG,  $2,27 \pm 0,49$  pour LV,  $2,99 \pm 0,18$  pour CD et  $2,54 \pm 0,19$  pour ST.

## Résultats et discussion

Les antivitamines K sont utilisées pour prévenir les accidents thromboemboliques (Isabelle Mahé *et al.*, 2006). La mesure de l'INR niveau d'anticoagulation est indispensable pour évaluer l'efficacité d'un traitement anticoagulant par AVK sur la fluidité du sang (Isabelle *et al.*, 2006 ; Berthélémy, 2015).

Les AVK (Coumadine et Sintrom) sont des inhibiteurs de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants. Ils inhibent l'activité de deux enzymes nécessaires au processus de réduction de la vitamine K oxydée d'origine alimentaire : la vitamine K époxyréductase et la vitamine K réductase, empêchant donc la formation de vitamine K réduite, cofacteur de la carboxylase nécessaire à la synthèse des facteurs : II (thrombine), VII, IX et X (Stuart). Après administration d'AVK, le taux de facteur VII diminue en premier temps (leur demi-vie est la plus courte) et les derniers sont ceux dont la demi-vie est la plus longue pour le facteur X et la thrombine (Rossi et Messas, 2016). La diminution de taux de facteurs de coagulation permet d'empêcher la coagulabilité (coagulation excessive en état pathologique) et le maintien de l'équilibre physiologique, en rendant le sang à l'état fluide ; grâce à un traitement par l'ATC permettant la régulation de la coagulation sanguine contrôlée par la mesure de l'INR.

D'après les études réalisées par Delerme, montre que chez les personnes qui prennent un traitement anticoagulant par AVK, l'INR est augmenté : plus il est élevé, plus le sang met du temps à coaguler (Delerme, 2015).

### III.2.5. Répartition de diabète et HTA selon le traitement ATC

#### III.2.5.1. Répartition de diabète

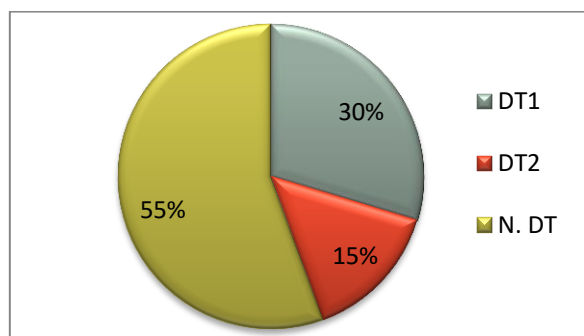


Figure 25: Répartition de diabète chez une population sous ATC

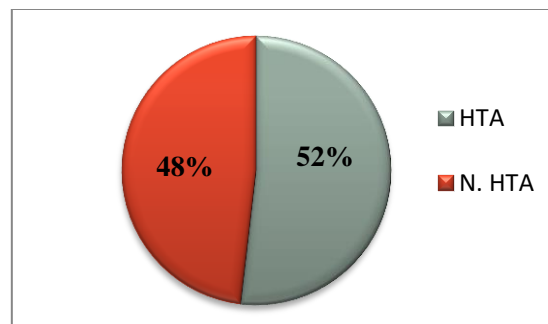
## Résultats et discussion

Selon nos résultats, les deux types de diabète touchent presque la moitié de la population avec 45%, dont 30% pour le diabète types 1(DT1), et 15% pour le diabète type2 (DT2) (**fig.25**). Il y'a une relation partielle entre la prise d'un anticoagulant et l'apparition de diabète.

D'après **Vergès (2018)**, toutes les études épidémiologiques ont mis en évidence une association forte et indépendante entre l'hyperglycémie (les deux types de diabète) et le risque de survenue des accidents cardiovasculaires.

Selon **Bigot-Corbel et Boissier (2015)**, le diabète entraîne un dysfonctionnement endothéliale, manifeste par la suite par une hypercoagulabilité, ce qui indique un risque thromboembolique majeur. Une maîtrise glycémique optimale corrige partiellement l'hypercoagulabilité. Cela nous affirme que, le diabète est un facteur de risque important pour ceux qui ont des complications, en nécessitant une anticoagulation, notamment lorsque la population est vieille.

### III.2.5.2. Répartition de l'HTA



**Figure26:** Répartition de l'HTA chez une population sous ATC

L'hypertension artérielle est l'un des facteurs de risque majeurs des maladies cardiovasculaires (MCV), en premier lieu, l'âge (avant 30 ans ou après 60 ans).

D'après les résultats obtenus à partir de la (**fig.26**), nous constatons que 52% de la population anticoagulée sont atteints de l'hypertension artérielle.

Les personnes souffrant de l'hypertension artérielle, il faut qu'ils soient très prudents lors de la prise des anticoagulants (**Farge et al., 2013**).

Nous suggérons que chez une population âgée, un patient (sous ATC) parmi deux est susceptible d'avoir d'autres complications, nous citons les deux types de diabète 45% et l'hypertension artérielle 48%, cela peut être dépendant des troubles affectés par l'anticoagulant (notamment le bilan glucidique), aussi que l'âge avancé qui représente un facteur de risque important pour atteindre différentes complications.

# ***CONCLUSION***

## *Conclusion*

---

Les anticoagulants sont une grande famille de médicaments largement utilisés, indispensables dans de nombreuses situations cliniques, ils sont utilisés pour le traitement ou la prévention des événements thromboemboliques ainsi que des complications cardiovasculaires, et leur prescription ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années.

Nous avons réalisé cette étude basée sur des données épidémiologiques, cliniques et biologiques de notre population qui comporte de patients sous anticoagulants.

Nos résultats montrent une relation linéaire entre la prise d'anticoagulant et l'avance d'âge, d'où la prise de poids est indépendante à l'anticoagulation (IMC normale et léger surpoids pour la totalité de la population).

Selon les résultats de notre étude, les AVK (Sintrom) restent les anticoagulants les plus prescrits, suivis par les héparines de bas poids moléculaires (Lovenox).

Malgré que nos patients sont dans un état de coagulation équilibré, et ne montrent pas des troubles de bilan de contrôle de la coagulation, ni une hypercoagulabilité, TP < 70 % chez toute la population, les résultats conduisent à tenir en compte que la prise d'un anticoagulant pour le maintien de l'homéostasie sanguine, peut y être présente des troubles de statut métabolique, dont une corrélation proportionnelle avec l'ATC a été confirmée.

Rappelons-nous que, le bilan glucidique est instable avec une hyperglycémie importante chez le total de la population Gly > 1.70 g/l, alors que seulement 50% des patients sont des diabétiques. Pour les patients sous ATC, un rapport d'un patient parmi 2 atteint au moins de diabète ou de l'HTA. Ce qui implique que le diabète et l'HTA joue un rôle important dans la survenue des complications nécessitant l'anticoagulation (facteurs de risque).

Par ailleurs, des perturbations de bilan lipidique (CT, TG, HDLc et LDLc) ont été observés chez les patients traités par ATC, mais ce qui nous intéresse c'est le taux de LDLc, avec une élévation non négligeable (LDLc > 1.30 g/l), d'où la valeur normale de LDLc de patient sous anticoagulant est (< 1g/l). Donc ce taux élevé du LDLc, provoque une accumulation de lipides au niveau des artères, le dépôt progressif de graisses sera un facteur de risque connu par formation d'une plaque d'athérome dans les vaisseaux lysés.

## *Conclusion*

---

D'autres parts, un déséquilibre de bilan rénal pour les différents groupes étudiés montre un effet étroit de l'anticoagulant, en affectant le statut rénal. Ce risque devient important lorsque le patient sous ATC atteint une insuffisance rénale modéré ou sévère.

Les études sur les anticoagulants ont été réalisés dans le contexte clinique, à l'échelle biologique ils sont limités à la surveillance de bilan de coagulation (TP/INR) seulement, c'est pour cela, nous avons rencontré des difficultés, pour trouver des études similaires conduits à confirmer la corrélation directe entre un ATC et trouble de statut métabolique.

A la fin, nous avons l'honneur d'appeler les chercheurs scientifiques ainsi que les cliniciens, de tenir en compte qu'une évaluation continue de statut glucidique, lipidique et rénale, avec le bilan de contrôle de la coagulation est recommandée, pour mieux comprendre la corrélation d'un ATC sur le statut métabolique, afin de limiter le risque de survenue d'autres complications liées à un effet mal connu de l'anticoagulant.

***REFERENCES***  
***BIBLIOGRAPHIQUES***



## Références bibliographiques

---

### B

- **Bidounga L-H., 2016** - La prescription des anticoagulants oraux directs est-elle entrée dans la pratique courante des médecins généralistes picards? Thèse de doctorat: Médecine. Université de Picardie Jules Vernes, 95.
- **Bigot-Corbel E., Boissier E., 2015** – Diabète et anomalies de l'hémostase. Université de NANTES. Disponible sur :  
[https://collegebvh.org/system/files/fichiers/document/fichiers/b8dpc\\_diabete\\_et\\_anomalies\\_hemostase.pdf](https://collegebvh.org/system/files/fichiers/document/fichiers/b8dpc_diabete_et_anomalies_hemostase.pdf)
- **Binet Q., Lambert L., Sacre L., Eeckhoudt S., Hermans C., 2017-** Manifestations hémorragiques et élévation isolée du temps de céphaline activée chez l'adulte : à propos d'un cas clinique. *Louvain Med.*, 136(6) : 327-332.
- **Blasak A., 2017** - Évaluation de la prescription des anticoagulants, dans le service de médecine vasculaire de l'hôpital Saint-André de Bordeaux, à travers une démarche d'audit clinique, et les indicateurs de qualité mis en place. *Thèse de doctorat : Médecine*. Université de Bordeaux, 65.
- **Berthélémy S., 2015-** Le bilan d'hémostase et de coagulation. *Actualités Pharmaceutiques.*, 54 : 59-61.

### D

- **Delerme S., 2015** - Accidents des traitements anticoagulants oraux. *EMC – Médecine d'urgence.*, 9 (4) :1-10.
- **Delrue M., Stepanian A., Siguret V., 2019** - Héparines : utilisation pratique. *EMC –Hématologie.*, 30 (3) : 1-13.
- **De Raucourt E., 2018** - Rôle du foie en hémostase. *EMC - Hépatologie.*, 33(2): 1-10.
- **Derr R., Garrett E., Stacy G., Saudek C., 2003** - Is HbA1c Affected by Glycemic Instability?. Disponible sur :  
<https://care.diabetesjournals.org/content/26/10/2728.full-text.pdf>
- **Descamps O.S., 2019** - Dyslipidémies. *EMC – Traité de médecine AKOS.*, 22(3) : 1-15.
- **Dubœuf S., Pillon F., 2010** - L'hémostase, quelques notions de physiologie. *Actualités pharmaceutiques.*, 49 : 14-15.

## Références bibliographiques

---

### F

- **Farge D., Debourdeau P., Beckers M., Baglin C., Bauersachs RM., Brenner B., Brillhante D., Falanga A., Gerotzafias GT., Haim N., Kakkar AK., Khorana AA., Lecumberri R., Mandala M., Marty M., Monreal M., Mousa SA., Noble S., Pabinger I., Prandoni P., Prins MH., Qari MH., Streiff MB., Syrigos K., Bounameaux H., Buller HR., 2013** - International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.*, 11: 56–70.
- **Faure S., 2013**- Héparines de bas poids moléculaire. *Actualités pharmaceutiques.*, 25(523) : 55-58.
- **Faure S., 2013** - Héparines non fractionnées. *Actualités pharmaceutiques.*, 25(522): 53-55
- **Frère C., Aillaud M-F., Alessi M-C., 2017** - Exploration de la coagulation. *EMC-Angéiologie.*, 21(1) : 1-6.

### G

- **Garcia Hejl C., Garcia C., Thefenne H-A., Servonnet A., Samson T., Foissaud V., 2008** - Fondaparinux : mise au point et perspectives. *Pathologie Biologie.*, 56 : 97-103.
- **Gatta-Cherifi B., 2016** - Obésités : quoi de neuf en 2016 ?. *Annales d'Endocrinologie.*, 77 : 29-35.
- **Graf L., Tsakiris A-D., 2010** - Nouveaux anticoagulants/antithrombotiques: où en sommes-nous en 2010?. *Forum Med Suisse.*, 10(45) : 786–789.
- **Gouin-Thibault I., Lecompte T., Sie P., Siguret V., 2013** - Anticoagulants usuels : maniement et gestion des complications. *EMC - Traité de Médecine Akos.*, 16(3) : 1-8.

### H

- **Hao Wang C., Anna D., Rubinsky Ph-D., Minichiello T., Shlipak M.G, Leemann Price E., 2018** - Creatinine versus Cystatin C: Differing Estimates of Renal Function in Hospitalized Veterans Receiving Anticoagulants.
- **Hermant C., Delassasseigne C., 2018** - Troubles de l'hémostase aux urgences. *EMC - Médecine d'urgence.*, 13(2) : 1-18.

## Références bibliographiques

---

- **Horellou M.-H., Flaujac C., Gouin Thibault I., 2012** - Hémostase: physiologie et principaux test d'exploration. *EMC-Traité de médecine AKOS.*, 15(2): 1-4.
- **Horellou M.-H., Flaujac C., Conard J., Samama M.-M., 2010** - Hémostase : Physiologie, Exploration dans : *Traité de médecine vasculaire*. France : *SFMV, CEMV, CFPV*. Chapitre 3 : 61-98.

### I

- **Iglesias A., 2018** - Cholestérol total : Dosage sanguin, interprétation des résultats. Disponible sur : [https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana\\_lipidique02.htm](https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana_lipidique02.htm) . Dernière mise à jour Octobre 2018.
- **Iseki K., Ikemiya Y., Kinjo K., 2003** - Body mass index and the risk of development of end stage renal disease in a screened cohort.

### J

- **Joubert H., 2018** - Maladies cardiovasculaires : du nouveau pour le cholestérol, les anticoagulants, la pression artérielle. *La Mutuelle Générale*. Disponible sur : <https://www.lamutuellegenerale.fr/le-mag-sante/sante-au-quotidien/maladies-cardiovasculaires-du-nouveau-pour-le-cholesterol-les-anticoagulants-la-pression-arterielle.html>. Dernière mise à jour 6 février 2018.
- **Jourdi G., Calmette L., De Maistre E., Hurtaud MF., Siguret V., Gouin-Thibault I., 2017** - Temps de Quick (taux de prothrombine), INR. *EMC-Traité de médecine AKOS.*, 20(3) : 1-7.

### K

- **Kher A., Gouin I., Samama M.-M., 2000** - Surveillance du traitement par les inhibiteurs directs de la thrombine: temps de céphaline avec activateur ou temps d'écarine. *Annales de Biologie Clinique.*, 58(5) : 575-579.
- **Kortchinsky T., Vigué B., Samama C.A., 2013** - Antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants. *Société française d'anesthésie et de réanimation SFAR.*, 32 : 37-49.

## Références bibliographiques

---

### L

- **Lesteven E., Cavalié C., Siguret V., 2018** - Antagonistes de la vitamine K : utilisation pratique. *EMC- Hématologie.*, 29(1) : 1-13.
- **Landry Y., Gies J-P ., 2014** - Pharmacologie des cibles à la thérapeutique. 3<sup>e</sup> Ed, Dunod, France., 500: 399, 408, 409.

### M

- **Maeder M., 2016** - Étude descriptive de la Prescription des Anticoagulants Oraux dans des cabinets de Médecine Générale. *Thèse de doctorat : médecine. Université Toulouse III — Paul SABATIER.* 52.
- **Mahé I., Bal dit Sollier C., Duru G., Lamarque H., Bergmann JF., Drouet L., 2006** - Utilisation et suivi biologique des antivitamines K en pratique médicale courante. *Presse Med.*, 35: 1797-1803.
- **Marieb N.E., Hoehn K., 2015** - Anatomie et physiologie humaines (9<sup>e</sup>Ed, traduit par Moussakova L., Lachine R). *NOUVEAUX HORIZONS*, France, 1308: 762-766.
- **Martinaud C., 2017** -Surveillance des anticoagulants oraux directs. *Francophone des laboratoires.*, 496 : 1-8.
- **Massignon D., 2014** - Surveillance biologique des malades sous héparine ou sous fondaparinux. *Revue Francophone des Laboratoires.*, 463: 29-35.
- **Michaux E., 2018** - L'hypercholestérolémie familiale et sa prise en charge. Thèse de doctorat : Pharmacie. *Université de Rouen Normandie*, 156.
- **Moreau C., Loriot M-A., Siguret V., 2012**- Vitamin K antagonists: from discovery to pharmacogenetics, *Annales de Biologie Clinique.*, 70 (5) : 539-551.

### N

- **Napoleon B., Boneu B., Maillard L., Samama Ch. M., Schved J.F., Gay G., Ponchon Th., Sautereau D., Canard J.M., 2005** - La prise en charge des patients sous anticoagulants ou sous agents antiplaquettaires avant une endoscopie digestive. *Acta Endoscopica.*, 35(3) : 351-363.
- **Niksic L., Saudan p., Boehlen F., 2006** - Anticoagulation chez l'insuffisant rénal, *Med Suisse.*, 2.

## Références bibliographiques

---

- **Nou M., Laroche J.-P., 2016** - Maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer. Indication des héparines de bas poids moléculaires. *Journal des Maladies Vasculaires.*, 41: 197-204.

### P

- **Paubel A., Cousinb M., Amarc C., Gourmelend J., Fabronb C., Detournay B., 2016** - Conséquences économiques du suivi biologique et des complications médicales en lien avec l'utilisation des anticoagulants injectables en France. *Journal des Maladies Vasculaires.*, 41: 371-377.
- **Plaziat-Decourcelle A., 2009** - Les anticoagulants : mise au point en 2009. *Thèse de doctorat : Pharmacie.* Université Henri Poincare - Nancy 1,141.

### R

- **Rossi A., Messas E., 2016** - Anticoagulants : utilisation pratique. *EMC – Cardiologie.*, 11(1) : 1-12.

### S

- **Siguret V., Gouin-Thibault I., 2012** - Surveillance des traitements anticoagulants: dérivés héparinique et antivitamine K. *EMC Biologie médicale.* 7(2) : 1-11.
- **Smadjaa D-M., Gendronc B-N., Sanchez O., 2019** - Comment et chez qui faut-il surveiller les traitements anticoagulants? *Revue des Maladies Respiratoires.*

### T

- **Tortora G-J., Derrickson B., 2015** - Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. 7<sup>e</sup> Ed, *deboeck*, Canada, 361.
- **Tournoy A., 2020** - Physiologie de l'hémostase dans : Réanimation – Offre Premium. France : *Elsevier Masson.*, Chapitre 38, 1-16.
- **Tranchand A., 2014** - Création et évaluation d'outils pour les entretiens pharmaceutiques en officine des patients sous anticoagulants oraux directs. *Thèse de doctorat : Pharmacie.* Université Joseph Fourier.197.

## *Références bibliographiques*

---

- **Tromeur C., Le Mao R., Leven C., Couturaud F., Théreaux J., Lacut K., 2020** - Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la maladie veineuse thromboembolique chez le patient obèse. *Revue des Maladies Respiratoires.*, 37 : 328-340.

### **V**

- **Vergès B., 2018** - La réduction de l'hyperglycémie entraîne-t-elle un bénéfice cardiovasculaire ?. *La Presse Médicale.* 47 : 764-768.
- **Voet D., Voet J-G., 2016** - Biochimie. 3<sup>e</sup>Ed (4<sup>e</sup> Ed adapté par Lionel D), *deboeck.*1685 :1599.

# ***ANNEXES***

# Annexes

## Annexe 1

### 1- Matériel non biologique

- ✓ Coagulomètre «*Thrombotimer 2- Channel*».
- ✓ Automate de biochimie «*Mindray BS-330*».
- ✓ Spectrophotomètre «*Mindray BA-88A*».
- ✓ Chromatographe «*MOODCON*».
- ✓ Centrifugeuse de paillasse «*Rotorfix 32*».



**Figure 27:** Matériels utilisés pour les dosages biochimiques (**Photos originale**).

- ✓ 1- Centrifugeuse «*Rotorfix 32*», 2- Coagulomètre «*Thrombotimer 2-Channel*», 3- Spectrophotomètre «*Mindray BA-BBA*», 3- chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) «*Bioelite*», 4- Automate de biochimie «*Mindray B5-330*».



## *Annexes*

---

**Tableau XV** : L'interprétation de l'IMC selon la classification internationale de l'OMS.

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Interprétation (selon l'OMS)</b>
Inferieurs à 16	Anorexie ou dénutrition
Entre 16.5 et 18.5	Maigreur
Entre 18.5 et 25	Corpulence normale
Entre 25 et 30	Surpoids
Entre 30 et 35	Obésité modérée (Classe 1)
Entre 35 et 40	Obésité élevé (Classe 2)
Supérieur à 40	Obésité morbide ou massive

## Annexes

### Annexe 2

**Tableau XVI** : Valeurs de références des paramètres utilisés.

Paramètre sanguins	Valeurs normales
<b>Glycémie</b>	[0.70– 1.10] g/l
<b>Hémoglobine glyquée</b>	[4.0 – 6.0]%
<b>Triglycérides</b>	[0.5 – 1.5] g/l
<b>Cholestérol total</b>	< 2.00 g/l
<b>HDL-c</b>	> 0.40 g/l
<b>LDL-c</b>	< 1.50 g /l
<b>Urée</b>	[0.15– 0.50] g/l
<b>Créatinine</b>	[6.0-12] mg/l
<b>TP</b>	[70 – 100]%
<b>INR</b>	[0,8 – 1,2]

**Tableau XVII** : Valeurs cibles de l'INR selon les indications (Smadja et *al.*, 2019)

La zone thérapeutique	INR
Thrombose veineuse (profonde ou superficielle)	2.0-3.0
Embolie pulmonaire /phlébite	2.0-4.0
Fibrillation auriculaire avec facteurs de risque thromboembolique	2.0-3.0
Valvulopathie	3.0-4.5

## *Annexes*

---

### Annexe 3

**Tableau XVIII** : Les AVK et HBPM fréquemment utilisés en Algérie.

Classe d'anticoagulant	Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités
<b>Antivitamine k</b>	<b>Dérivés coumariniques</b>	<b>Acénocoumarol</b>	<b>Sintrom®</b>
		<b>Warfarine</b>	<b>Coumadine®</b>
<b>Héparine</b>	<b>HBPM</b>	<b>Enoxaparine</b>	<b>Lovenox®</b>

## Annexes

### Annexe 4

# *Etude du statut métabolique chez les patients qui sont sous anticoagulant*

#### *Les informations personnelles*

Nom:.....

Prénom :.....

Age :.....

Sexe : Homme  Femme

#### *Les informations cliniques*

Le malade traité est : Questionnaire en ligne  Interne

Taille :.....(m) poids=..... (Kg) IMC=..... Kg/m<sup>2</sup>

La maladie :.....

Le traitement anticoagulant : CD  ST  LV  AAG

Autre maladie : DT1  DT2  HTA  Autre : .....

#### *La fiche des paramètres biochimiques*

Le bilan glucidique : Gly=..... (g/l) HbA1c= ..... (%)

Le bilan rénal : Urée=..... (g/l) créatinine=..... (mg/l)

Le bilan lipidique : cholestérol total=..... (g/l) HDL= ..... (g/l)

LDL= ..... (g/l) Triglycérine=..... (g/l)

Le bilan de control de la coagulation : TP=..... (%) INR=.....

