

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -
Faculté de Médecine**

Département de Médecine Dentaire

**Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en
Médecine dentaire**

Thème :

**EVALUATION DE L'UTILISATION DES AOD
EN PRATIQUE :
ETUDE DESCRIPTIVE**

Présenté et soutenu publiquement le :04/07/2023

Par :

- Boudjellal Imane -Benaziza Fethezzehar
- Ouadah Sarah -Hammouda Sirine
- Osmani Amel - Bouraba Maria

Devant le jury composé de :

Président (e) : Pr. Hamida

Examineur (trice) : Pr. Ammar Boudjellal Hanane

Promoteur (trice) : Dr.Bareche Rima, Dr.Zeggar

Année Universitaire : 2022-2023

Remerciements

Avant tout, nous remercions "Allah" le Tout-puissant qui nous a donné autant de courage, de volonté, de santé et de patience durant nos années d'études et surtout pour réaliser ce modeste travail.

Nos remerciements s'adressent particulièrement à :

*Notre encadreur **Dr. Bareche**, et **Dr Zeggar** qui nous ont suivi et dirigé tout au long de nos recherches et n'ont pas manqué de nous aider par des orientations et des renseignements scientifiques.*

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements aux honorables membres de jury qui nous font l'honneur d'évaluer ce mémoire :

*Nous sommes particulièrement très reconnaissantes à **Pr. Hamida**, maître de conférences, d'avoir accepté de juger notre travail. Ainsi nous adressons également nos remerciements aux respectueux **Dr. Ammar Boudjellal**, spécialiste et professeur en pathologie et chirurgie buccales, de bien vouloir évaluer, juger et examiner ce mémoire.*

Au terme de ce travail, nous aimerions présenter nos vifs remerciements et notre profonde reconnaissance à tous nos enseignants qui nous ont à suivre durant les 6ans. Respectez nos plus sincères gratitudee.

*Nous remercions également **tous les pharmaciens et les cardiologues** qui nous ont bien accueillis et ont contribué à notre étude statistique.*

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à,

*Tous ceux qui me sont proches et chers, A mes cher grands-pères **Lhadj Omar** et **Lhadj Aïssa** et ma chère grand-mère **Rokia**, rabi yyarhamhom.*

Mes parents

Papa LAMMI

Maman DHEIBA

Pour leur soutien permanent dans mes études et dans ma Vie, leur confiance en moi, leurs encouragements, et leur amour. Chaque ligne de cette thèse, chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être toujours avec moi. Quoique je fasse, je ne pourrais vous rendre ce que vous avez fait pour moi.

*Ma très chers grand-mère **Fatma***

*Mes très chers frères **Mohamed, Lakhdar, Zakaria et Omar***

*Mes très chers sœurs **Soumia et Ritadje***

Mes très chères amies

*En particulier : **Ilham, Loulou, Chahra, Maroua, Roumaïssa, Aïcha, Asma, Bouchra, et FethEzzehar**, je vous souhaite tous un avenir plein de succès, de bonheur et de santé.*

*A toute ma famille, mes amies, a tous ceux qui me sont chers, A tous ceux que j'ai omis de citer, je dédie cette mémoire, sans oublier tous les dentistes qui ont accepté mon stage chez eux spécialement **Dr. Bataouche, Dr. Abssi et Dr. Bouzidi.***

Imane

Je dédie ce mémoire,

A mes chers parents,

Je vous remercie du plus de mon cœur pour tous vos sacrifices et les efforts que vous avez dû faire pour que je puisse devenir la personne que je suis aujourd'hui, merci pour votre soutien, pour vos encouragements, pour votre confiance et surtout pour votre tolérance.

Longue vie à vous, que dieu vous protège.

A mes sœurs et frères Rabab, Ikram, Yacine, Abdelmoumen,

J'ai la chance de vous voir dans ma vie, puisse Allah vous protéger, vous garder et renforcer notre fraternité. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A mes aimables amis, surtout Meriem et Sarah

Je vous remercie pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble, pour votre soutien, votre générosité et votre serviabilité. Vous êtes plus que des amies pour moi, vous êtes mes chères sœurs que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A toute ma famille,

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer

SIRINE

Du profond de mon cœur je dédie ce travail à moi-même d'abord et à tous ceux qui me sont chères

_ À mon très chère **papa Bounaadja**:

L'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentir pour mon instruction et mon bien-être, je voudrais te remercier très fortement pour ton amour ton confiance et ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours, que dieu te préserve et te protège pour moi.

A mon très chère **mère Ghania** :

Nulle dédicace ne peut exprimer mes sincères sentiments, je vous remercie Mama pour tout le soutien et l'amour que me porter depuis mon enfance, je suis tellement fière que tu sois ma mère.

A mes chers frères **Fayçal et Chems Eddine** :

Je ne pourrai jamais exprimer l'attachement et l'affection que j'ai pour vous. Aucun mot ne pourrait exprimer la gratitude et l'amour que je vous porte, je vous souhaite un avenir plein de joie de bonheur et de réussite.

A mon **grand-père maternel Gheraia Mohamed Rabi yarhmo**. Tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler.

A ma **grande mère maternelle Labdi fatiha** :

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours que ce modeste travail soit l'expression des vœux que t'as cessé de formuler dans vous prière.

A mes oncles **Mohamed et Ghano** :

Pour qui m'ont soutenu lors de mon parcours par ces conseils qui sont toujours guidés mes pas vers la réussite.

A mes tantes **Hayet, Amina, Karima** et son marie **dido lahcen** vraiment tu m'as soutenu dans tous mes formations.

A mes amis **Fadila et Fatma** :

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées vous êtes pour moi des sœurs, en témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble. je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de succès.

A mon Cher **Ishak** ; t'as toujours offert le soutien et le réconfort ; grâce à toi j'ai pu dépasser nombreuses difficultés j'exprime envers toi une profonde admiration et attachement inconditionnelle.

A **Docteur koraichi** qui m'a vraiment idées dans mon internat, **docteur Bouchra** aussi par ses conseils et ses encouragements.

A **mon prof de primaire Berdad Mhamed** : la personne qui a joué un grand rôle dans la construction de ma personnalité.

Je ne peux pas clore cette liste sans citer bien sur mon binôme **Boudjellal Imen**

Benaziza Feth ezzehar



Je dédie ce modeste travail particulièrement à mes chers parents, qui ont consacré leur existence à bâtir la mienne, pour leur soutien, patience et soucis de tendresse et d'affection pour tout ce qui ils ont fait pour que je puisse arriver à ce stade.

*A mes chers grands-parents paternels **Mohammed, Hada** et ma grand-mère maternelle **lward** que dieu les accueillir dans son vaste paradis.*

*A mes chers sœurs **Asma, Fatima, Wafa, Meriem** et mon chère frère **Mohammed** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.*

*A tous mes chère amies **Rima, Nadjate, Nabila, Fati,houda ,ayouch, ikhlass***

Je remercie pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble.

*Un grand merci à docteur **Selma, Imane, Amel***

A toute personne m'ayant soutenue de près ou de loin, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Amel

Je dédie ce mémoire,

À mon père,

Tu étais mon pilier, mon inspiration et ma force. Ton amour inconditionnel et ton soutien constant ont illuminé mon parcours académique de leur éclat. Même si tu n'es plus physiquement parmi nous, ta présence reste gravée dans mon cœur à jamais.

À ma mère,

Source inépuisable d'amour et de soutien, je dédie ce mémoire. Tes encouragements inconditionnels et ton dévouement constant ont été ma motivation principale. Tu as toujours cru en moi, même lorsque je doutais de moi-même. Merci d'avoir été mon roc tout au long de ce parcours académique.

À mes sœurs frères et mon beau-frère,

Vous êtes ma famille et mes meilleurs alliés. Votre soutien indéfectible et vos encouragements chaleureux ont été essentiels pour mon succès. Je suis fier de vous avoir à mes côtés. Merci pour votre amour et votre présence précieuse.

À mes amis,

Vous avez été mes compagnons de route, mes confidents et mes sources infinies de joie et de soutien. Vos encouragements, votre présence et nos moments de partage ont rendu ce voyage académique mémorable. Merci d'avoir été là pour moi, d'avoir égayé mes journées et d'avoir cru en mes capacités.

Enfin, à Dr. Menhane,

Mon guide et source d'inspiration, je vous suis profondément reconnaissante de votre soutien et de vos conseils précieux. Votre passion contagieuse pour la médecine dentaire m'a guidée et motivée à approfondir mes compétences et à cultiver ma curiosité dans ce domaine fascinant. Merci pour votre soutien inébranlable tout au long de cette année.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire,

Je vous dédie ce travail. Vos encouragements, vos conseils et votre amour ont fait toute la différence. Votre présence dans ma vie a été une bénédiction et je vous suis infiniment reconnaissante pour tout.

Ouadah Sarah

Je dédie chaleureusement et humblement ce travail à

*Ma mère **SAMIA**, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude*

*À vous mon père, aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime et le respect que je porte pour vous, parti un peu trop tôt « **ALLAH YARHMEK** » mais qui j'espère avoir glorifié grâce à ce diplôme et a ce travail.*

*J'exprime mes profonds remerciements à mes frères « **MOHAMED, SID AHMED, MAHDI** » et mes belles sœurs **MILED** et **LOUBNA**.*

*Mes petits neveux « **YANIS, AMIR** » Avec tout mon amour.*

Que ce lien qui nous unit reste toujours aussi serré.

*Une dédicace spéciale pour ma chère amie **AMEL** je te dis que tu es plus qu'une amie tu es une sœur pour moi merci d'être toujours à mes côtés*

*Sans oublier mes chers amis et collègues : **FETH EZZEHAR, SIRINE, SARAH, IMENE**.*

MARIA

Table des matières

RESUME

| | |
|--|----------|
| -INTRODUCTION..... | 1 |
| I-CHAPITRE 1 : Généralité | |
| 1- Le sang..... | 2 |
| 2- Physiologie de l'hémostase | 2 |
| 2-1-Définition..... | 2 |
| 2-2-Rappel anatomique | 2 |
| 2-3- l'hémostase..... | 5 |
| 2-3-1-L'hémostase primaire..... | 6 |
| 2-3-2-L'hémostase secondaire | 8 |
| 2-3-3-fibrinolyse | 12 |
| 2-4-Contrôle de l'hémostase..... | 14 |
| 2-4-1-Contrôle de l'hémostase primaire..... | 15 |
| 2-4-2-Contrôle de l'hémostase secondaire | 15 |
| 2-4-3-Contrôle de la fibrinolyse | 16 |
| 2-5-Exploration biologique | 17 |
| 2-5-1-Exploration de l'hémostase primaire | 17 |
| 2-5-2-Exploration de l'hémostase secondaire..... | 19 |
| 2-5-3-Exploration de fibrinolyse | 21 |
| 3- Troubles de l'hémostase..... | 22 |
| 3-1-Hémorragie | 22 |
| 3-1-1-Définition | 22 |
| 3-1-2-Physiopathologie | 22 |
| 3-1-3-Autres causes de l'hémorragie..... | 23 |
| 3-1-4-Les complications de l'hémorragie | 23 |
| 3-2-Thrombose | 24 |

| | |
|------------------------------|----|
| 3-2-1-Définition | 24 |
| 3-2-2-Physiopathologie | 24 |

II- CHAPITRE 2 : les anciens anticoagulants oraux AVK

| | |
|--|----|
| 1-Histoire de découverte des AVK | 25 |
| 2-Introduction | 25 |
| 3-Pharmacologie des antivitamines K | 26 |
| 3-1-Mode d'action | 26 |
| 3-2-Pharmacocinétique | 27 |
| 4-Les indications..... | 28 |
| 5-Contre-indication..... | 28 |
| 6-Le suivi biologique des AVK..... | 29 |
| 7-Les limites..... | 30 |
| 7-1- Les interactions médicamenteuses des antivitamines K..... | 30 |
| 7-2-Antivitamines K et alimentation..... | 33 |
| 8-Les problèmes qui se posent avec les AVK | 34 |
| 8-1-Le risque hémorragique | 34 |
| 8-2-Le risque thrombotique | 34 |
| 8-3-Le risque allergique | 34 |
| 8-4- Facteurs non génétiques de variabilité interindividuelle de la réponse aux AVK..... | 35 |
| 8-5- Facteurs pharmacogénétiques impliqués dans la réponse aux AVK..... | 36 |

III- CHAPITRE 3 : Les anticoagulants oraux directs

| | |
|-----------------------|----|
| 1-Généralité..... | 38 |
| 1-1-Historique | 38 |
| 1-2-Appellation | 39 |
| 1-3- Cout..... | 39 |

| | |
|---|----|
| 2-Pharmacologie des AOD..... | 40 |
| 2-1- Mécanisme d'action et pharmacodynamique..... | 40 |
| 2-2- Caractéristique pharmacocinétiques..... | 41 |
| 3-Le suivi biologique des AOD..... | 43 |
| 3-1-Généralité..... | 43 |
| 3-2-les moyens de surveillances des AOD..... | 43 |
| 4-Les interactions médicamenteuses des AOD..... | 46 |
| 5-Indications..... | 48 |
| 6-Contre-indications..... | 49 |
| 7-Les populations à risque..... | 50 |
| 8-Posologie des AOD..... | 52 |
| 9-La Surveillance des patients sous AOD..... | 54 |
| 10-Les effets indésirables des AOD..... | 55 |
| 11-Gestion des accidents hémorragiques..... | 56 |

IV- CHAPITRE 4 : NACO et AVK

| | |
|--|----|
| 1-Comparaison des propriétés essentielles des AVK et des AOD..... | 58 |
| 1-1-Propriétés pharmacologiques..... | 58 |
| 1-2-Interaction médicamenteuses..... | 60 |
| 1-3-Suivi biologique..... | 61 |
| 1-4-Le polymorphisme génétique..... | 61 |
| 1-5 -Antidote..... | 61 |
| 1-6- Le coût des anticoagulants : AVK vs AOD..... | 62 |
| 1-7- Populations à risque..... | 62 |
| 2-Comment passer d'un AVK à un AOD (et inversement) ?..... | 65 |
| 3-À qui prescrire les AOD plutôt que les AVK (et inversement) ?..... | 65 |
| 4-Efficacité clinique des AOD vs AVK..... | 66 |

V- CHAPITRE 5 : Prise en charge des patients sous NACO en médecine dentaire

| | |
|-------------------|----|
| 1-L'anamnèse..... | 70 |
|-------------------|----|

| | |
|---|----|
| 1-1-Générale..... | 70 |
| 1-2-Médicale..... | 70 |
| 1-2-1-Mise en évidence de trouble hémorragique..... | 71 |
| 1-2-2-Facteurs de risque hémorragique..... | 71 |
| 1-3-3-Anamnèse odontologique..... | 72 |
| 2-Examen clinique..... | 72 |
| 2-1-Examen extra-orale..... | 72 |
| 2-2-Examen intra-orale..... | 72 |
| 2-3-Examens complémentaires..... | 72 |
| 3-L'évaluation du risque hémorragique..... | 73 |
| 3-1-selon le patient..... | 73 |
| 3-2-selon le TRT..... | 74 |
| 3-3-selon l'acte..... | 75 |
| 4-Doit-on arrêter le TRT pour un acte dentaire ?..... | 77 |
| 4-1-Les précautions selon chaque molécule..... | 77 |
| 4-1-1-Pour les patients sous dabigatran..... | 77 |
| 4-1-2-Pour les patients sous rivaroxaban..... | 78 |
| 4-1-3-Pour les patients sous apixaban..... | 78 |
| 4-2-Les précautions prescrites dans les autres disciplines..... | 79 |
| 5-Protocole opératoire proprement dite..... | 80 |
| 5-1-Note importante..... | 80 |
| 5-2-Protocole préopératoire de prise en charge de patient sous AOD..... | 81 |
| 5-2-1-Type d'anesthésie..... | 81 |
| 5-2-2-Chirurgie..... | 82 |
| 5-2-3-Révision tissulaire et osseuse..... | 82 |
| 5-2-4-Sutures..... | 84 |

| | |
|---|----|
| 5-2-5-Compression locale | 84 |
| 5-2-6-Le froid... .. | 84 |
| 5-2-7-Hémostase locale complémentaire | 85 |
| 5-3-Protocole post opératoire..... | 86 |
| 5-3-1-Conseils | 86 |
| 5-3-2-Prescription..... | 86 |
| 5-3-3-Continuité des soins | 87 |
| 5-3-4-Conduite à tenir en cas d'hémorragie post-opératoire..... | 87 |

VI- CHPITRE 6 : partie pratique

| | |
|--|-----|
| 1- Introduction | 88 |
| 1-1-Problématique et objectifs | 88 |
| 1-2-Hypothèses | 88 |
| 2- Matérielles et méthodes | 88 |
| 2-1-Cadre et période d'étude..... | 88 |
| 2-2-type d'étude et population incluse..... | 89 |
| 2-3-critères d'inclusion (Population de l'étude) | 89 |
| 2-4-Critères d'exclusion..... | 89 |
| 2-5-Matériels utilisés à l'étude..... | 89 |
| 2-6-Analyse..... | 91 |
| 3- Résultats et discussion..... | 102 |

| | |
|------------------------------|------------|
| VII- Conclusion | 104 |
|------------------------------|------------|

Bibliographie

Annexes

Liste des abréviations :

ADP : Aide adénosine diphosphate

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien

AIS : Anti inflammatoire stéroïdien

AIT : accident ischémique transitoire

AMM : Autorisations de Mise sur le Marché

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ASC : Aire sous la courbe

AT : Antithrombine

ATCD : Antécédent

ATP : Adenosine Triphosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébraux

AVK : Anti Vitamine k

BID : (Bis in Die) deux fois par jour

CCP : Concentrés de complexes prothrombiniques

CES1 : Carboxylesterases 1

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CL Cr : Clairance de la Créatinine

CYP : Cytochrome

CYP2C9 : Cytochrome P2C9

DDP : Délai de dernière prise

DTT : Temps de Thrombine Diluée

ECT : Temps d'écarine

EDHF : Facteur Hyperpolarisant Dérivé de L'endothélium

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique

EP : Embolie Pulmonaire

ES : Embolie Systémique

ET : Endothélium

ETEV : Des Evénements Thromboemboliques Veineux

FA : La fibrillation Atriale

FANV : La fibrillation Atriale (FA) non-valvulaire

FCSA : La Fédération Italienne des Centres de Thrombose

FI: Fibrinogène

FII: Prothrombine

FIIa: Thrombine

FIII : Facteur tissulaire

FIV : Calcium

FV : Proaccéléline

FVa : Accéléline

FVII : Proconvertine

FVIII : Antihémophilique A

FIX : Antihémophilique B ou facteur Christmas

FX : Facteur Stuart

FXI : Facteur Rosenthal

FXII : Facteur Hageman

FXIII : Facteur Stabilisant la Fibrine

FT : Facteur Tissulaire

GAG : Glycosaminoglycanes

GIHP : Groupe d'intérêt en Hémostase Peri-Opératoire

P-gp : Glycoprotéine P

GPIa : Glycoprotéine Ia

GPIb-IX-V et VI : Glycoprotéine Ib-IX-V et VI

GR : les Globules Rouges

H : Heur

H2 : Prostaglandine

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

HTA : Hypertension Artériel

HTI: Hemoclat® Thrombin Inhibitor

IC: Insuffisance Cardiaque

IDM : Infarctus du myocarde

IDT : Inhibiteur direct de thrombine

IDXa : Inhibiteur direct de facteur Xa

IMC : L'indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

ISI : International Sensitivity Index

ISTH: International Society on thrombosis and haemostasis

KH2 : vitamine k sous forme hydroquinone

KHPM : Kininogène de Haut Poids Moléculaire

KO : Vitamine K Epoxyde

MVTE : La Maladie Veineuse Thromboembolique

NACO : Nouveaux Anticoagulants Oraux

NO: Oxyde Nitrique

OD: Once daily (m o n o prise)

PAF : Platelet Activation Factor

PAI-1 : Inhibiteur de L'activateur du Plasminogène de type 1

PAI-2 : Inhibiteur de L'activateur du Plasminogène de type 2

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PC : Protéine C

PCa : Protéine C Activé

PDF : Produits de Dégradation de la Fibrine

PFA : Platelet Fonction Analyse

PGI₂ : Prostacycline

PH : Potentiel hydrogène

PK : Prékalliréine

PL : Phospholipides

P.M.S.I : Plan Médicalisation des Systèmes d'Information

PN-1: Protéase nexine -1

Pro-UK: Pro-urokinase

PTG : Prothèse Totale de Genou

PTH : Prothèse Totale de Hanche

S.N.I.I.R.A.M : Système Centre d'Information Interrégional de l'Assurance Maladie

SAPL : Syndrome antiphospholipides

TCA : Temps de Céphaline avec Activateur

TEA : Tromboembolie artérielle

TEV : La Trombo-Embolie Veineuse

TFPI : Inhibiteur de Facteur Tissulaire

TM : Thrombomoduline

TO : Test d'occlusion

T-PA : L'activateur Tissulaire du Plasminogène

TP : Taux de Prothrombine

TQ : Temps de Quick

TR : Temps de Reptilase

TS : Temps de Saignement

TT : Temps de Thrombine

TVP : Thrombose veineuse profonde

TxA2 : ThromboxaneA2

VEGF : Facteur de Croissance de L'endothélium Vasculaire

VIH : Virus de L'immunodéficience Humaine

VKORC1: Vitamin-K Epoxide Reductase Complex

VWF: Facteur Von Willebrand

UK: Urokinase

α 2AP : α 2-antiplasmine

α 2M : α 2-Macroglobuline

Liste des tableaux :

| | |
|---|-----|
| Tableau 1 : La fonction endothéliale et les médiateurs impliqués..... | 25 |
| Tableau 2 : Les facteurs de coagulation..... | 30 |
| Tableau 3 : Les différents types d'AVK..... | 47 |
| Tableau 4 : Caractéristiques pharmacocinétiques des AVK..... | 48 |
| Tableau 5 : Interactions médicamenteuses avec les AVK (acénocoumarol, fluindione, warfarine)..... | 52 |
| Tableau 6 : Le cout des AOD au niveau d'Algérie..... | 60 |
| Tableau 7 : Le cout des AOD au niveau international..... | 61 |
| Tableau 8 : Principales caractéristiques pharmacocinétique des nouveaux anticoagulants oraux..... | 64 |
| Tableau 9 : Les interactions significatives avec les AOD..... | 69 |
| Tableau 10 : Les indications des anticoagulants oraux directs selon la molécule et la posologie Usuelle..... | 70 |
| Tableau 11 : Précautions liées à l'insuffisance rénale dans l'utilisation des AOD..... | 75 |
| Tableau 12 : principales caractéristiques pharmacologiques des AOD et des AVK..... | 80 |
| Tableau 13 : Principales caractéristiques des anticoagulants oraux..... | 84 |
| Tableau 14 : Avantages des différents AOD par rapport aux AVK dans la FA..... | 88 |
| Tableau 15 : Stratification du risque hémorragique en fonction du type de chirurgie et mesures préventives..... | 96 |
| Tableau 16 : Conduite à tenir pour les patients traités par Apixaban..... | 101 |
| Tableau 17 : Répartition des ventes des AOD au niveau des officines de Blida (2022) selon la zone, la molécule et la dose..... | 113 |

Liste des figures :

| | |
|---|-----|
| Figure1 : Les tuniques constitutionnelles de vaisseau sanguin..... | 26 |
| Figure 2 : La différence entre la veine et l'artère..... | 26 |
| Figure 3 : Les trois étapes clés de l'hémostase | 27 |
| Figure 4 : Représentation de l'hémostase primaire..... | 29 |
| Figure 5 : Les deux voies de la coagulation..... | 32 |
| Figure 6 : Lien entre l'hémostase primaire et l'hémostase secondaire | 33 |
| Figure7 : Les voies de fibrinolyse | 35 |
| Figure8 : L'équilibre entre les activateurs et les inhibiteurs de l'hémostase..... | 35 |
| Figure9 : La régulation de l'hémostase secondaire..... | 37 |
| Figure 10 : Les inhibiteurs de la fibrinolyse..... | 38 |
| Figure 11 : Cycle de vitamine k et principe du mode d'action des antivitamine k | 38 |
| Figure 12 : Cibles pharmacologiques des anticoagulants..... | 62 |
| Figure 13 : Point d'action des anticoagulants oraux dans la cascade de coagulation | 79 |
| Figure 14 : Protocol d'arrêt des NACO fonction du risque hémorragique | 98 |
| Figure 15 : Conduite à tenir avec l'Apixaban (D'après Ward et coll, 2013)..... | 98 |
| Figure 16 : Choix thérapeutique adapté aux concentration en Dabigatran (D'après G.Pernod et coll 2013) | 99 |
| Figure 17 : Choix thérapeutique adapté aux concentrations en Rivaroxabon | 100 |
| Figure 18 : Répartition des ventes des AOD selon la zone | 114 |
| Figure 19 : Répartition des ventes des AOD selon la molécule..... | 114 |
| Figure 20 : Répartition des ventes du Trombix selon la dose..... | 115 |
| Figure 21 : Répartition des ventes du Biopexa selon la dose | 115 |
| Figure 22 : Répartition des ventes de Pradaxa selon la dose | 116 |
| Figure 23 : Répartition des patients selon le sexe chez les cardiologues | 116 |

RESUME

| | |
|--|-----|
| Figure 24 : Répartition des patients selon la catégorie d'âge..... | 117 |
| Figure 25 : Répartition des anticoagulants oraux selon le taux de leur prescription dans les indications curatives..... | 118 |
| Figure 26 : Répartition des anticoagulants oraux selon leur prescription dans les indications préventives | 120 |
| Figure 27 : Répartition de la prescription du Trombix selon la dose..... | 121 |
| Figure 28 : Répartition de la prescription du Biopexa selon la dose | 121 |
| Figure 29 : Répartition de la prescription du Pradaxa selon la dose..... | 122 |
| Figure 30 : Fréquence d'utilisation des AOD selon les indications curatives..... | 12 |
| Figure 31 : Fréquence d'utilisation des AOD selon les indications préventives..... | 124 |

RESUME

RESUME :

Pendant des décennies, les traitements anticoagulants oraux n'ont comporté qu'une seule classe pharmacologique, celle des antagonistes de la vitamine K (AVK). Ils sont utilisés pour traiter diverses maladies liées à la coagulation, notamment la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, et les troubles cardiaques, leur utilisation comporte des risques d'effets secondaires, en particulier le risque hémorragique et pour cela une surveillance médicale étroite doit être instaurée.

Récemment de nouvelles molécules ont été mis sur le marché qui sont les « anticoagulants oraux directs ou « AOD », anciennement appelés « NACO » de mêmes indications thérapeutiques que les AVK mais de mécanismes d'action plus spécifiques, Il s'agit d'une antithrombine, le dabigatran, et de deux anti Xa, le rivaroxaban et l'apixaban.

Ces AOD a montré de plus grands avantages et une utilisation plus sûre par rapport aux AVK, notamment une réduction des saignements, moins d'interactions médicamenteuses, aucune interaction alimentaire, un début et un décalage rapides de l'activité et des propriétés dose-réponse prévisibles. Malgré leurs avantages, il existe quelques limitations majeures représenté par la possibilité d'adaptations posologiques individualisées, la nécessité d'antidotes d'inversions plus spécifique et des tests de coagulation pour surveiller leurs effets dans quelques situations particulières (les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale...) et encore leur coût plus élevé qui entrave l'achat de ces AOD.

Lors de la prise en charge d'un patient prenant des AOD notamment celui qui nécessite des soins dentaires, il est crucial d'obtenir des informations détaillées sur le traitement en cours ,y compris la posologie, l'indication et le suivi biologique ,ainsi que les résultats des derniers examens biologiques .Les précautions spécifiques à prendre varient en fonction de la situation clinique du patient et du risque hémorragique associé ,ces informations doivent être fournies par le médecin prescripteur du traitement afin d'assurer une prise en charge appropriée et sécurisée lors de l'intervention.

RESUME

Abstract:

For decades, oral anticoagulant therapy has been based on a single pharmacological class, that of vitamin K antagonists (VKAs). They are used to treat a variety of coagulation-related diseases, including deep-vein thrombosis, pulmonary embolism and cardiac disorders.

Recently, new molecules have been launched on the market: direct oral anticoagulants or "DOACs", formerly known as "NACOs", with the same therapeutic indications as VKAs but more specific mechanisms of action. They consist of an antithrombin, dabigatran, and two anti Xa drugs, rivaroxaban and apixaban.

These AODs have shown greater benefits and safer use than VKAs, including reduced bleeding, fewer drug interactions, no food interactions, rapid onset and offset of activity and predictable dose-response properties. Despite their advantages, there are some major limitations represented by the possibility of individualized dosage adaptations, the need for more specific reversal antidotes and coagulation tests to monitor their effects in some special situations (people with hepatic or renal insufficiency...) and also their higher cost which hinders the purchase of these drugs.

When managing a patient taking AODs, particularly those requiring dental treatment, it is crucial to obtain detailed information on the current treatment, including dosage, indication and biological monitoring, as well as the results of the most recent biological examinations. The specific precautions to be taken vary according to the patient's clinical situation and the associated bleeding risk, and this information must be provided by the prescribing physician to ensure appropriate and safe management during the procedure.

INTRODUCTION

Le traitement anti thrombotique a longtemps reposé sur l'utilisation d'antagonistes de la vitamine K (AVK) et d'héparine. Le suivi des patients traités par AVK est souvent contraignant. En fait, il nécessite des ajustements de dose en fonction des résultats biologiques, et il est sujet à de nombreuses interactions médicamenteuses potentielles. De plus, la thérapie AVK présente un risque iatrogène élevé en raison des accidents hémorragiques.

Dans le but d'améliorer la prise en charge des patients nécessitant un traitement antithrombotique, de nouvelles alternatives ont été développées au fil des années. L'une de ces alternatives est l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD), également connus sous le nom de nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ou anticoagulants non antivitamine k dépendants (ACOD). Dans ce mémoire, nous allons examiner les propriétés et les caractéristiques des NACO. Nous allons discuter des avantages et des inconvénients de ces anticoagulants, ainsi que les risques liés à leur utilisation, et les dernières recommandations.

Enfin, nous allons examiner les défis auxquels sont confrontés les professionnels de la santé bucco-dentaire lorsqu'ils traitent des patients sous NACO, notamment en ce qui concerne la communication avec les médecins prescripteurs et la gestion des risques en cas de complications. Ce mémoire a pour objectif d'offrir une vue d'ensemble complète de l'utilisation des NACO, afin d'aider les odontostomatologistes à mieux comprendre les enjeux liés à cette thérapie anticoagulante et à gérer de manière efficace et sécurisée ces patients.

Face à l'émergence des anticoagulants oraux directs en tant qu'alternatives aux antagonistes de la vitamine K et à l'héparine, comment pouvons-nous garantir une prise en charge optimale des patients nécessitant un traitement antithrombotique tout en minimisant les contraintes, les risques iatrogènes et les complications, tout en assurant une communication efficace entre les professionnels de la santé, notamment les odontostomatologistes et les médecins prescripteurs ?

I-CHAPITRE 1 : GENERALITE

1- Le sang :

Le sang est un tissu conjonctif spécialisé où les éléments figurés (les globules rouges GR ou les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes sanguines ou thrombocytes), sont en suspension dans une matrice extracellulaire liquide inerte appelée : plasma. Le sang est le seule tissu liquide de l'organisme. Il assure plusieurs fonctions, à savoir :

- Transport : hormones, déchets, oxygène, nutriments.
- Régulation : maintien de la température, PH, maintien de la volémie.
- Protection : prévention de l'hémorragie prévention de l'infection. [1]

Chez un adulte, le volume sanguin est d'environ 5 litres mais ce volume varie en fonction du poids, de la taille et du sexe de l'individu.

La composition du sang est la suivante :

-45%de cellules (globules rouges, globules blancs et plaquettes).

-55% de plasma (partie liquide).[2]

Le poids total du sang équivaut environ à 1/13 du poids du corps. Il contient 78 % d'eau et 22 % d'éléments solides.[3]

2- Physiologie de l'hémostase :

2-1-Définition :

L'hémostase est le mécanisme par lequel l'organisme interrompt une hémorragie pourvu de celle-ci trouve son origine au niveau de petits vaisseaux : artérioles, capillaires ou veineuses. En effet, l'organisme ne parvient généralement pas à contrôler un saignement qui trouve son origine au niveau d'une grosse artère ou d'une artère de taille moyenne. La première réaction d'un petit vaisseau dont la paroi est lésée est une constriction peu rapprocher les endothéliums des parois vasculaires opposées dont le contact induit un phénomène de « collage ». Cependant, ce phénomène est transitoire et l'hémorragie ne peut être définitivement interrompue sans l'intervention de deux processus interdépendants qui se succèdent rapidement : la formation d'un « Bouchon » plaquettaire et la coagulation du sang. [4]

2-2-Rappel anatomique :

Avant d'entamer la cascade d'hémostase, il faut d'abord savoir l'architecture anatomique des vaisseaux sanguins. Les vaisseaux sanguins forment un circuit fermé à travers lequel le sang circule. Ce circuit est divisé en une grande circulation corporelle et une petite circulation pulmonaire. Ces vaisseaux sont constitués d'une paroi possédant trois tuniques : [5]

- L'adventice : tunique externe ;
- La média : tunique moyenne ou bien la couche intermédiaire ;
- L'intima : tunique interne.

2-2-1-L'adventice :

C'est la tunique externe, elle est constituée :

- D'un tissu conjonctif peu organisé, riche en collagène et en fibre élastique, et contenant des fibroblastes et des adipocytes.
- D'une enveloppe qui assure l'encrage des artères aux structures avoisinantes
- Elle est irriguée par des *vasa vasorum* qui ont un rôle nourricier pour l'adventice elle-même et la partie externe de la media.
- Un réseau de nerfs vasomoteurs non myélinisés rejoint les fibres musculaires lisses de la media.

2-2-2-La média :

C'est la tunique moyenne, elle est la plus épaisse. C'est le constituant principal de l'artère. Elle est constituée :

- Essentiellement de cellules musculaires lisses, empilées de façon concentrique en couches appelées unités *lamellaire*. Le nombre de ces couches varie suivant le type d'artère : d'une couche, pour les artérioles, plusieurs couches, pour les artères élastiques.

Chaque unité lamellaire est composée de cellules musculaires lisses entourées d'une matrice extracellulaire constituée de protéines fibreuses et élastiques (collagène et élastine) et de muco-polysaccharides.

Hormis dans l'aorte thoracique la média est vasculaire et avasculaire, sauf dans sa partie externe qui reçoit l'irrigation des *vasa vasorum* de l'adventice ;

- Une lame d'élastine, la limitante élastique externe, sépare la media de l'adventice. Cette limitante n'est tout fois reapparais que dans les vaisseaux de fort calibre.

2-2-3-L'intima :

L'intima (tunica intima, tunique interne) est la plus interne des trois couches formant les artères et les veines. Elle joue un rôle dans l'étanchéité des vaisseaux, et empêche la coagulation du sang. Elle est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales, servant à réduire les frottements du sang avec la paroi des vaisseaux sanguins.

Elle se divise en :

- L'endothélium;
- Du tissu conjonctif (collagène, laminine, fibronectine et autres molécules de la matrice extracellulaire) ;
- D'une couche basale de tissu élastique appelée lamina élastique interne qui sépare la tunique intima de la tunique médiane.[6]

a- L'endothélium :

L'endothélium, revêtement de la paroi interne de l'artère. Outre le fait qu'il soit suffisamment lisse pour empêcher les éléments du sang d'adhérer à sa surface, il a un rôle fondamental dans la physiologie et le métabolisme du vaisseau en fonction de son état d'activation. Il assure la thrombo-résistance définie par le maintien de la fluidité du sang, empêchant ainsi la formation d'un caillot sanguin, donc il est une surface protectrice contre l'activation de l'hémostase, et il assure aussi la thrombo-génicité mise en mouvement dès le contact du sang avec le sous-endothélium.

Il est composé de cellules qui sécrètent diverses substances exerçant 2 effets :

- Des facteurs dilatants (les agents vasodilatateurs) et contractants (les agents vasoconstricteurs), agissant sur les cellules musculaires lisses qui font varier le calibre (lumière) de l'artère :

- Agents vasodilatateurs : EDHF, bradykinine, sérotonine, oxyde nitrique NO et prostacycline PGI₂...

- Agents vasoconstricteurs : endothéline, thromboxane A₂, prostaglandine H₂, et angiotensine II...

- Des facteurs agissant sur les constituants du sang, en particulier sur l'activité de coagulation : les plaquettes et divers autres facteurs de la coagulation normale (hémostase), telle que la prostacycline (antiagrégant plaquettaire) et l'activateur tissulaire du plasminogène.[7]

Tableau 1 : la fonction endothéliale et les médiateurs impliqués. [8]

| Type d'activité | Molécules impliquées |
|----------------------------|--|
| Agrégation plaquettaire | Facteur Von Willebrand, PAF, protéines d'adhésion (GPIa, GPIb-IX-V et VI), protéoglycane de surface, Prostacycline, ADPase. |
| Procoagulation | Facteur tissulaire (FT), surface de liaison des facteurs de la coagulation. |
| Anticoagulation | Thrombomoduline(TM), inhibiteur de la voie extrinsèque (TFPI), protéine S, protéase nexine -1(PN-1), Glycosaminoglycane (GAG). |
| Antifibrinolyse | L'activateur tissulaire du plasminogène(t-PA). |
| Contrôle de la fibrinolyse | α 2antiplasmine, inhibiteur de l'activité plasminogène (PAI-1, PAI-2). |
| Vasoconstriction | Endothélium(ET), Platelet activation factor (PAF), thromboxane A ₂ , prostaglandine H ₂ . |
| Vasodilatation | Monoxyde d'azote (NO), prostacycline (PGI ₂), EDHF, bradykinine, sérotonine. |

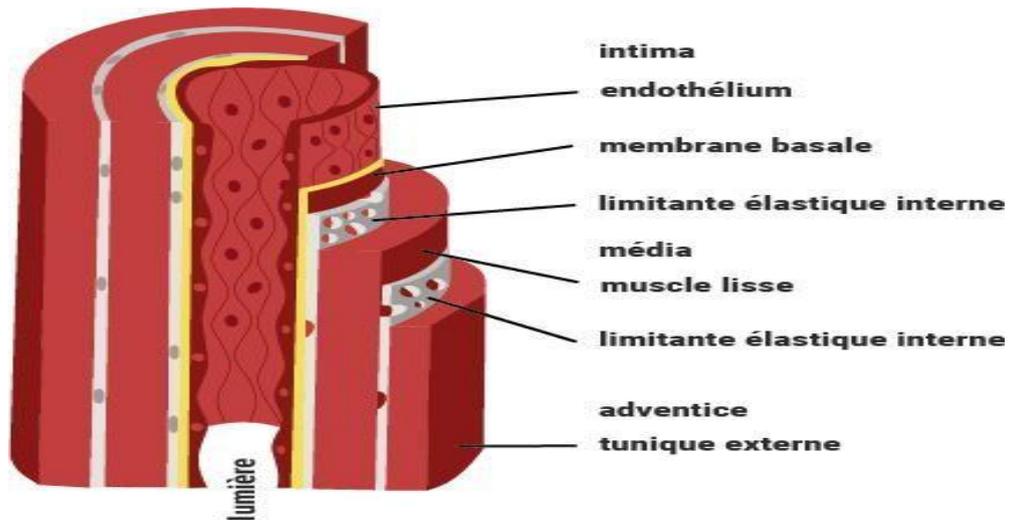


Figure 1 : les tuniques constitutionnelles de vaisseau sanguin.

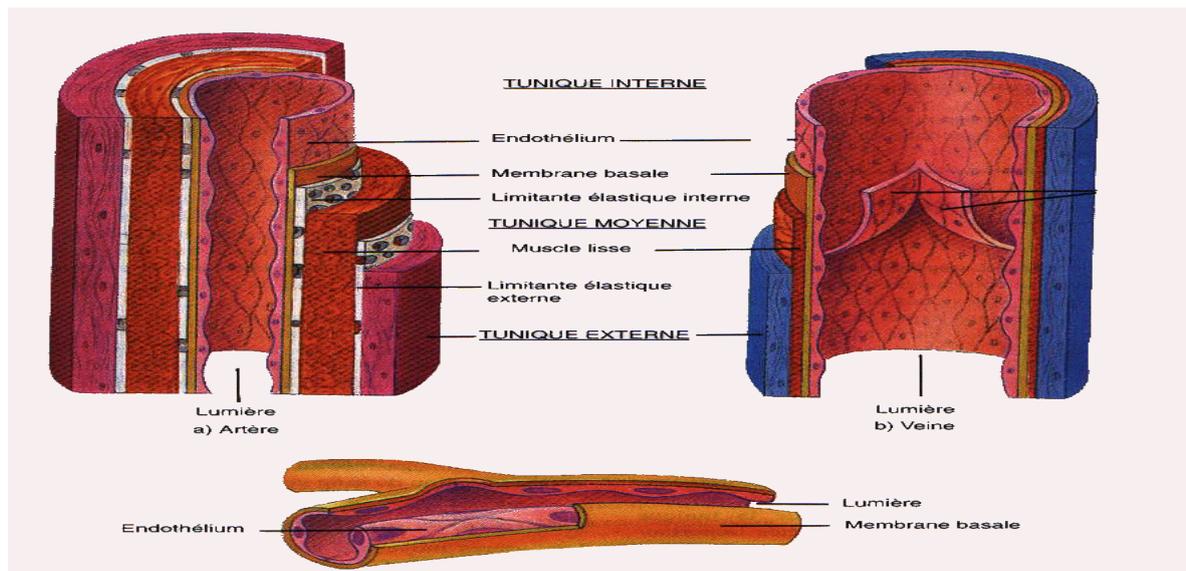


Figure 2 : la différence entre la veine et l'artère.

2-3-L'hémostase :

L'hémostase c'est l'état d'équilibre entre les deux mécanismes : l'hémorragie et la thrombose. Lors d'une brèche vasculaire, l'hémostase va s'activer, mettant en œuvre des processus complexes qui concourent à trois objectifs :

- Colmater la brèche vasculaire.
- Arrêter le saignement.
- Favoriser la réparation vasculaire. [9]

GENERALITE

Ce mécanisme se divise en trois phases qui se produisent en parallèle. Cependant, dans la littérature elles sont décrites dans l'ordre suivant :

- L'hémostase primaire.
- La coagulation.
- La fibrinolyse.

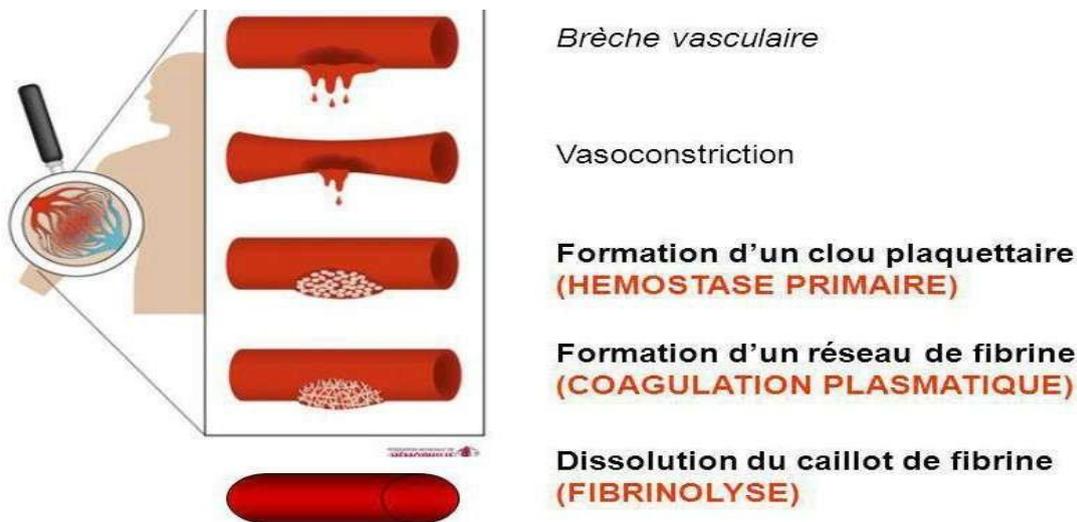


Figure 3 : Les trois étapes clés de l'hémostase.

2-3-1-L'hémostase primaire :

2-3-1-1-Définition :

Il s'agit de l'ensemble des mécanismes physiologiques conduisant à l'obturation initiale et immédiate de la brèche vasculaire et aux premières étapes de sa réparation. Le clou plaquettaire, ou thrombus blanc, est le produit final de l'hémostase primaire. Ce dernier est fragile et temporaire, il doit être secondairement consolidé par la mise en œuvre des processus de la coagulation.[10]

L'hémostase primaire, première étape d'urgence du contrôle hémorragique, dure de 3 à 5 minutes. Il se déroule en deux temps : temps vasculaire et temps plaquettaire. [10]

2-3-1-2- Objectif :

- Arrêter l'hémorragie en urgence.
- L'activation plaquettaire.

2-3-1-3-les facteurs de l'hémostase primaire :

- Deux éléments cellulaires : cellule endothéliale (paroi vasculaire) et plaquette.
- Deux éléments plasmatiques : facteur Von Willebrand et fibrinogène à état de trace.[10]

2-3-1-4-Mécanisme :

Dès qu'une brèche vasculaire se constitue, le processus d'hémostase primaire se met en jeu.

2-3-1-4-1-Le temps vasculaire :

Une vasoconstriction réflexe immédiate mais transitoire des petits vaisseaux lésés favorise l'interaction plaquettes-endothélium vasculaire. Les plaquettes renforcent cette vasoconstriction grâce à l'apport d'adrénaline, de noradrénaline et de sérotonine au niveau de la lésion. Une fois activées, elles sont en outre capables de synthétiser localement du thromboxane A2 (TxA2) doté de propriétés proagrégantes et vasoconstrictrices. Les cellules endothéliales sécrètent en revanche de prostaglandine (PGI2) et du monoxyde d'azote (NO) dont l'action, opposée à celle du TxA2, assure l'équilibre nécessaire au bon déroulement des premières étapes de l'hémostase. [11]

2-3-1-4-2-Le temps plaquettaire :

Le bon déroulement de cette étape requiert l'intégralité des différentes fonctions plaquettaires. Elle comporte trois phases successives : adhésion plaquettaire, activation plaquettaire et ensuite agrégation plaquettaire.

a-Adhésion plaquettaire :

Après une lésion vasculaire, les plaquettes viennent adhérer aux surfaces sous endothéliales avant de sécréter leur contenu granulaire et d'agréger. L'adhésion est facilitée par la fixation du VWF plasmatique, synthétisé à la fois par les cellules endothéliales (70%) et les mégacaryocytes (30%), à la glycoprotéine Ib présente sur la membrane plaquettaire, qui est le récepteur du collagène. Cela permet aux plaquettes d'adopter une nouvelle conformation reconnue par le récepteur GP Ib-IX-V. Ainsi, le VWF joue le rôle de colle entre la matrice endothéliale et les plaquettes. [11], [12]

b-Activation plaquettaire :

Lors de l'activation des réactions biochimiques ont également lieu à l'intérieur des plaquettes, permettant la formation de molécules qui favorisent et stabilisent le clou plaquettaire. Ces réactions permettent également aux plaquettes activées d'exposer à leur surface des phospholipides (PL) qui vont participer à la phase suivante : la coagulation. [13]

Le complexe GPIb-VWF déclenche la 2^{ème} phase, qui est l'activation plaquettaire. L'activation plaquettaire correspond à la libération (exocytose) du contenu des vésicules plaquettaires (granules), ce qui permet de libérer différentes molécules à proximité de la brèche vasculaire, telles que l'ADP. Sa fixation sur son récepteur P2Y12 déclenche une cascade de signalisation intracellulaire aboutissant à la translocation à la membrane d'une autre glycoprotéine, GPIIb-IIIa. Une autre molécule libérée lors de l'activation est le thromboxane A2 (TxA2) qui est un dérivé de l'acide arachidonique. Il se fixe à son récepteur membranaire à la surface des plaquettes est déclenche l'exocytose de fibrinogène. [10]

Un autre phénomène important, le « flip-flop » membranaire, se produit au cours de cette étape, permettant aux constituants internes de la membrane de se manifester vers l'extérieur en contact avec le plasma. Ce changement permet aux phospholipides chargés négativement, et notamment la phosphatidylsérine, de devenir disponibles pour la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, amplifiant ainsi considérablement les processus enzymatiques de la cascade de la coagulation. [10]

L'activation plaquettaire provoque également une modification de leur cytosquelette. Elles vont changer de forme, passant d'une forme de disque à une forme de sphère avec l'apparition de pseudopodes à leur surface, ce qui va favoriser leur étalement sur le collagène sous-endothélial, leur liaison au fibrinogène et l'agrégation des plaquettes entre elles pour former le « Clou plaquettaire ». [14]

c- L'agrégation plaquettaire :

Les plaquettes activées présentent à leur surface un récepteur spécifique appelé GPIIb-IIIa, qui est le récepteur membranaire spécifique de fibrinogène, sa fixation sur leur récepteur permet de rapprocher les plaquettes et former le clou plaquettaire. [14]



Figure 4 : Représentation de l'hémostase primaire

2-3-2- L'hémostase secondaire :

L'hémostase secondaire, plus communément appelée coagulation, est la série d'événements qui conduit à la formation d'un thrombus. Le clou plaquettaire formé lors de l'hémostase primaire permet de colmater la brèche vasculaire, mais il n'est pas assez solide pour fermer durablement le vaisseau sanguin et permettre sa cicatrisation. L'agrégat plaquettaire, qui arrête provisoirement l'hémorragie, a une durée de vie très courte, d'environ 6 heures. Il est donc renforcé par une structure plus stable, le thrombus ou caillot sanguin, qui sert également de support à la migration des fibroblastes pour la cicatrisation (un amas de sangs gélifié).

L'hémostase secondaire est le résultat d'un équilibre entre :

- La coagulation et l'anticoagulation ;
- La fibrinolyse et l'antifibrinolyse. [15], [16]

2-3-2-1-Les facteurs :

a-Facteurs de coagulations : pro-enzymes (zymogènes) plasmatiques sont inactivés, à l'exception de FV et FVIII qui sont des co-facteurs. Ils sont dépourvus d'activité enzymatique, mais accélèrent les réactions entre une enzyme et son substrat. Les facteurs de coagulation sont presque tous des protéases, c'est-à-dire les enzymes qui catalysent le clivage ou la coupure d'autres protéines. Ils circulent dans le sang sous une forme non activée, et leur passage à la forme activée est réalisé par clivage catalysé par un autre facteur, lui-même déjà activé par un autre facteur. Ce processus est organisé en une cascade appelée cascade de coagulation.

Tableau 2 : les facteurs de coagulation [11], [17]

| Facteur | Nom | Type | Lieu de synthèse | Risque hémorragique en cas de déficit | Fonction |
|---------|---|--------------|------------------|---------------------------------------|---|
| I | Fibrinogène →fibrine (Ia) | Substrat | Foie | Modéré | Forme des caillots (Fibrine) |
| II | Prothrombine →thrombine (IIa) | Protéase | Foie | Modéré | Active I, V, VIII, XI, XIII, Protéine C Vit K dépendant |
| III | Facteur tissulaire | Cofacteur | Vaisseaux | | Active le FVII |
| IV | Calcium | | | | Lien phospholipide-Facteur |
| V | Proaccélélerine →accélélerine (Va) | Cofacteur | Foie | Modéré | Augmente l'activité enzymatique du FXa |
| VII | Proconvertine | Protéase | Foie | Modéré+ risque thrombotique | Active IX, X Vit K dépendant |
| VIII | Antihémophilique A | Cofacteur | | Sévère | Augmente l'activité enzymatique de FIX |
| IX | Antihémophilique B ou facteur Christmas | Protéase | Foie | Sévère | Active le FX Vit K dépendant |
| X | Facteur Stuart | Protéase | Foie | Faible | Active le FII Vit K dépendant |
| XI | Facteur Rosenthal | Protéase | Foie | Faible | Active le FXII, FIX et prékallitréine |
| XII | Facteur Hageman | Protéase | Foie | Nul-Thrombotique | Active la prékallitréine et Fibrinolyse |
| XIII | Facteur stabilisant la Fibrine | Transaminase | Foie, plaquettes | Tardif et rare | Stabilise la fibrine |

b-Les inhibiteurs de coagulation : antithrombine, protéine C, protéine S.

c-Facteur tissulaire FIII : il est présent dans le sous endothélium, mais il n'apparaît au niveau de l'endothélium que lorsque celui-ci est anormal, lésé ou activé.

d-Phospholipides membranaires particuliers : ils sont présents à la surface des plaquettes activées.

e-Calcium FIV : libéré par les plaquettes activées, c'est un véritable pont entre les facteurs de coagulation et les phospholipides membranaires.[16], [18]

2-3-2-2-Les voies de coagulations :

a- Voie commune :

L'hémostase secondaire assure la génération de la thrombine et formation de la fibrine par une cascade de réaction. Le facteur Xa, en présence de son cofacteur d'activation, le facteur Va, transforme la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa), ce qui permet le clivage du fibrinogène soluble FI en monomère de fibrine soluble, puis de relier ce monomère par établissement des liaisons covalentes entre eux par l'intermédiaire du facteur stabilisant la fibrine FXIIIa afin de constituer un polymère de fibrine insoluble, qui est un véritable filé autour de clou plaquettaire. L'activation du FXIII est réalisée par l'intermédiaire de FIIa.

Les traces de thrombine produites activent le facteur VIII et le facteur V, amplifiant ainsi la génération de thrombine. [16]

La voie commune est initiée par le facteur Xa. Donc, la question qui se pose ici est comment se passe l'activation du facteur X ?

b -Voie extrinsèque (initiation de la coagulation) :

Cette voie d'activation appelée voie extrinsèque car elle provient d'un stimulus extravasculaire, le facteur tissulaire (FT), qui est exposé lors d'une brèche vasculaire. L'activation se produit par l'interaction entre le FT et le FVIIa, formant ainsi le complexe FT-FVIIa. Ce complexe, qui comprend également des phospholipides et du calcium, est responsable de l'initiation de la génération de thrombine.

Le facteur VII est le seul facteur de coagulation présent à l'état de traces dans le plasma, car c'est le seul qui n'a pas d'inhibiteur. Cependant, le facteur VIIa isolé n'a pas d'activité enzymatique. Celle-ci ne se manifeste qu'après la liaison du facteur VIIa avec le facteur tissulaire FT et la formation du complexe FT-VIIa, qui est le détonateur de la coagulation.[11]

Le complexe FT-FVIIa active le facteur X (voie commune), et le facteur IX (voie extrinsèque) permettant ainsi une interaction entre la voie extrinsèque et la voie intrinsèque.

c-Voie intrinsèque (amplification de la coagulation) :

Elle est appelée voie intrinsèque, car elle provenait d'un stimulus endovasculaire. Cette voie fait intervenir les facteurs de contacts : le facteur XII et le kininogène de haut poids moléculaire KHPM, qui se fixent sur les surfaces chargées électro négativement

(phosphatidyl sérique membranaire plaquettaire et polyphosphates libérées aussi par les plaquettes). La fixation du facteur XII sur ce type de surface induit son activation par protéolyse. Le facteur XIIa active le facteur XI. Celui-ci active, en présence de calcium, le facteur IX, qui lui-même, complexé avec le facteur VIIIa, pour activer le facteur X. 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. Les éléments de la phase contact sont en réalité peu utiles dans la coagulation, leur déficit complet étant asymptomatique. Il n'entraîne pas d'augmentation du risque hémorragique, malgré un temps de coagulation plus long. Mais, il perturbe grandement les tests de coagulation. [18], [19]

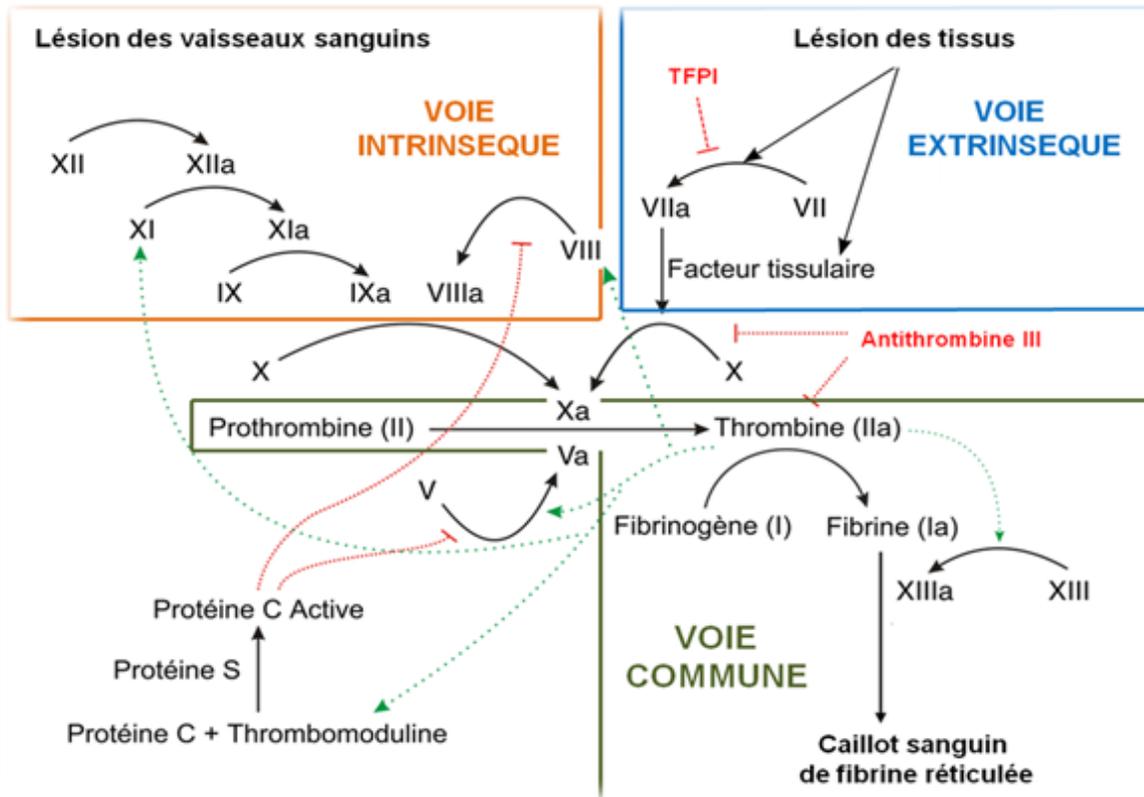


Figure 5 : Les deux voies de la coagulation

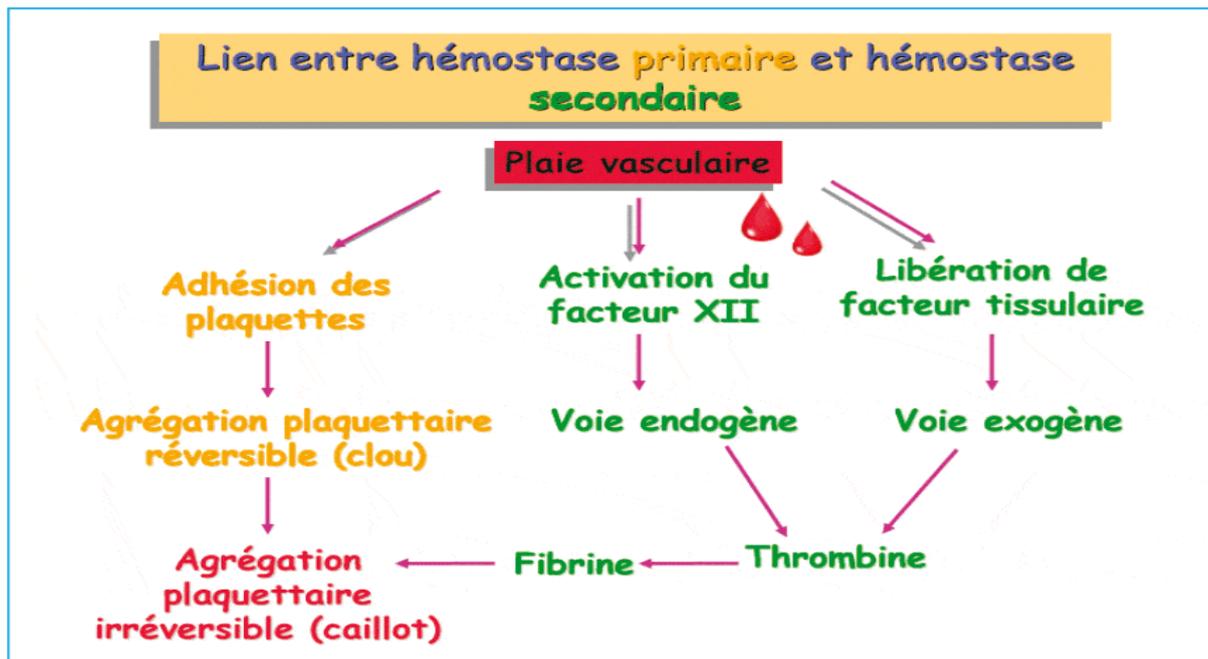


Figure 6 : lien entre l'hémostase primaire et l'hémostase secondaire.

2-3-3-Fibrinolyse :

En réponse à une lésion de vaisseau sanguin, l'hémostase primaire et l'hémostase secondaire ont abouti à la formation d'un thrombus, ce thrombus colmate la brèche vasculaire, empêchant la fuite du sang. Mais, cette situation est temporaire, il ne s'agit pas d'une véritable réparation de la paroi vasculaire. Pour rétablir l'état initial du vaisseau tout en éliminant le thrombus, la fibrinolyse intervient. [20]

2-3-3-1-Les facteurs

a-Le plasminogène : Il est synthétisé par le foie et circule dans le sang sous forme inactive. Sa forme active est la plasmine. La plasmine ; enzyme protéolytique agit ainsi sur la fibrine, mais aussi sur le fibrinogène, les facteurs V, VIII et XIII de la coagulation ainsi que sur le facteur de Von Willebrand.

b-Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) : Il est synthétisé par les endothéliales.

c- Le pro-urokinase (pro-UK) : C'est la forme inactive de l'urokinase (UK). Elle est synthétisée par les reins.

d- FXII : →active la pro-urokinase en urokinase.

→induire la synthèse de bradykinine, et par la suite la sécrétion du t-PA.

→active directement le plasminogène en plasmine. [21]

2-3-3-2-La réparation vasculaire :

Avant d'aborder le processus de fibrinolyse, il est important de comprendre comment se déroule la réparation du vaisseau lésé. La première étape est la rétraction du thrombus, assurée par la rétraction des plaquettes activées grâce à l'action de deux protéines : l'actine et la myosine qui induit par la suite la contraction des pseudopodes. Celle-ci permet de rapprocher les cellules endothéliales bordantes la lésion. [20]

Les plaquettes activées sécrètent différentes molécules qui vont conduire la réparation de la paroi vasculaire. L'une de ces molécules c'est le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF, qui induit la prolifération des cellules endothéliales. Une autre molécule c'est le facteur de croissance d'origine plaquettaire, qui stimule la prolifération des cellules mésenchymateuses telles que les cellules musculaires lisses et les fibroblastes. Ainsi c'est grâce aux plaquettes que la paroi vasculaire est réparée. [20]

2-3-3-3-La fibrinolyse proprement dite :

En parallèle du processus de réparation, le thrombus va progressivement se dissoudre, c'est la fibrinolyse. Elle intervient de manière physiologique pour éviter le dépôt excessif de fibrine et probablement pour assurer la perméabilisation du vaisseau. Celle-ci nécessite l'intervention d'une enzyme qui est la plasmine. La plasmine catalyse le clivage de la fibrine en produits de dégradation de la fibrine PDF. Ces produits sont solubles et vont être éliminés par le foie. [11], [20]

La plasmine est la forme activée de plasminogène, qui va être clivée en plasmine grâce à l'action d'activateurs plasmatiques ou tissulaire, pour lyser le caillot et former des produits de dégradation de la fibrine (D-dimères [D-Di]) et du fibrinogène. [11]

Il existe deux voies distinctes conduisant à l'activation du plasminogène en plasmine :

- Une voie vasculaire faisant intervenir l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Il est libéré en permanence par les cellules endothéliales, mais certains stimuli comme la thrombine accélèrent sa libération. Le t-PA n'est pas efficace en circulation car il est immédiatement complexé avec le PAI-1. En revanche, il a une affinité très importante pour la fibrine et donc il échappe de l'inhibiteur et se fixe sur un support de fibrine, ce qui permet l'activation de plasmine uniquement au niveau de thrombus. [11], [22]

- Une voie plasmatique à deux branches :

- L'une dépendant de la phase contact, dont la réalité et la pertinence clinique sont discutées.

- L'autre, beaucoup plus importante, est l'activation de la pro-urokinase (ProUK) en urokinase (UK). L'UK agit comme un activateur de la fibrinolyse. En effet, il est activé uniquement en présence des produits de dégradation de fibrine. Il intervient également dans la protéolyse des protéines urinaires afin d'éviter leur précipitation dans le système urinaire. [11], [20]

Donc, le t-PA initie la fibrinolyse, ce qui permet d'activer l'urokinase UK et amplifie le processus. [20]

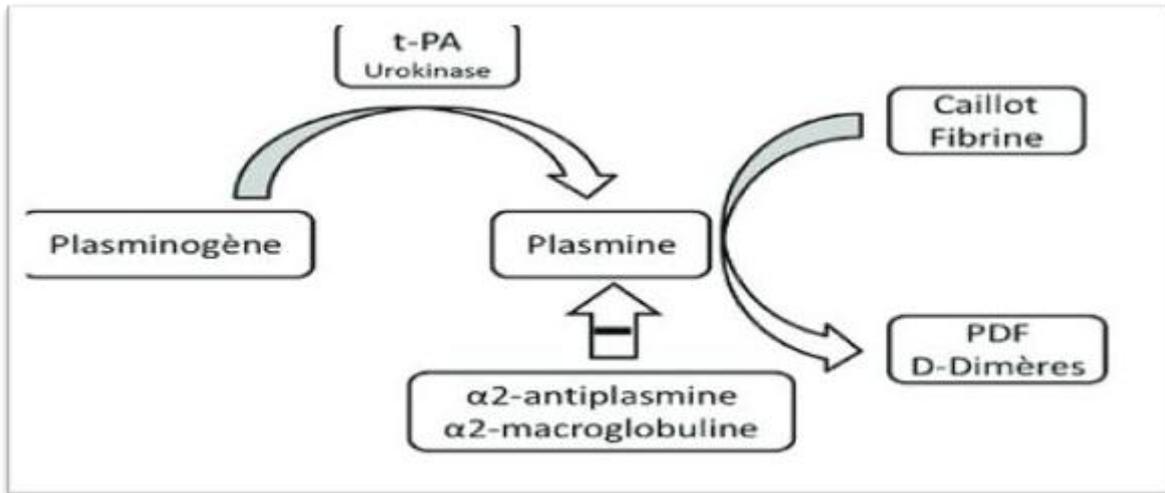


Figure7 : les voies de fibrinolyse

2-4-Contrôle de l'hémostase :

L'hémostase est un processus hautement régulé, elle est sous contrôle continue pour éviter tout risque de sa propagation ou d'amplification de la réponse à distance de la brèche vasculaire, et de la maintenir localisée à la zone lésée.

Le processus de régulation permet de déclencher l'hémostase uniquement lorsque cela est nécessaire, et s'il est nécessaire, il doit être déclenché rapidement, de manière localisée et limitée dans le temps. [23]



Figure 8 : l'équilibre entre les activateurs et les inhibiteurs de l'hémostase

2-4-1-Contrôle de l'hémostase primaire :

En dehors de toute lésion, les cellules endothéliales produisent en permanence le mono-oxyde d'azote (NO) et de la prostacycline (PGI₂).

Ces deux molécules inhibent l'activation plaquettaire et ont une action vasodilatatrice, ce qui permet d'augmenter le débit sanguin, et donc empêcher les plaquettes de se fixer sur les parois vasculaires et d'être agrégées. [23]

2-4-2-Contrôle de l'hémostase secondaire :

En parallèle de l'activation de la coagulation et de ses facteurs, il existe également un système d'inhibition physiologique de cette coagulation. Après son initiation, elle s'amplifie. Cependant, il est essentiel qu'elle reste localisée à la brèche vasculaire et ne soit pas associée à une hypercoagulabilité circulante ou systémique. A cet effet, des mécanismes régulateurs importants sont mis en jeu. [11]

2-4-2-1-L'Antithrombine AT :

Les cellules endothéliales présentent à leur surface de l'Héparane-sulfate, un polysaccharide qui accroît considérablement l'activité catalytique de l'antithrombine (une serpine plasmatique, c'est-à-dire un inhibiteur de sérine protéases, produite par le foie). Le complexe Héparane-antithrombine catalyse efficacement la dégradation de presque tous les facteurs de coagulation. Il joue un rôle essentiel pour freiner la coagulation, il inhibe préférentiellement le FXa et la thrombine FIIa, mais il peut aussi neutraliser l'activité du FVIIa, du FIXa et du FXIa. [11], [23]

2-4-2-2-La protéine C et la protéine S :

Les cellules endothéliales expriment à leur surface la thrombomoduline (TM), qui est un protéoglycane récepteur de la thrombine. Elle interagit avec la thrombine (IIa) et permet l'activation de protéine C (PC), une protéine plasmatique produite par le foie en PCa, la PCa capable d'inhiber, en présence de son co-facteur, la protéine S, les facteurs FVIIIa et FVa. Ainsi les deux complexes de propagation, FVIIIa-FIXa et d'amplification FXa-FVa, deviennent inactifs. De plus, dans l'inactivation du FVIIIa, le FV joue un rôle de co-facteur. Cette boucle de rétroactivation négative démontre la complexité du phénomène et son caractère dynamique, en maintenant un parfait équilibre lors d'une hémostase normale. La thrombine coagulante, génère elle-même un anticoagulant : la PCa. [11]

2-4-2-3-Inhibiteur de facteur tissulaire TFPI (tissue factor pathway inhibitor) :

Le TFPI est un inhibiteur plasmatique synthétisé par les cellules endothéliales. Il inhibe l'activité catalytique du complexe FT-FVIIa en deux étapes :

GENERALITE

- Dans un premier temps, le TFPI se fixe au FXa.
- Puis le complexe TFPI-FXa s'associe au complexe FT-FVIIa pour former le complexe quaternaire inactif FXa-TFPI-FT-FVIIa d'où la nécessité du FXa pur initier l'inhibition par le TFPI.

Remarque : la surface lisse et dépourvue de charges négatives (-) des cellules endothéliales empêche l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation. [23]

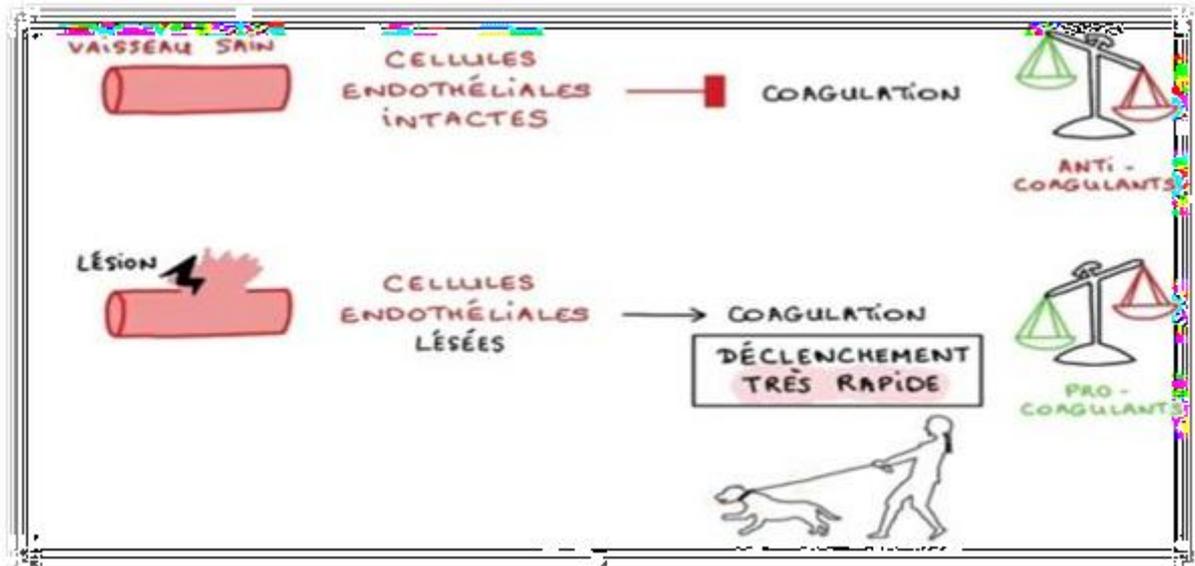


Figure 9: la régulation de l'hémostase secondaire. [23]

2-4-3-Contrôle de la fibrinolyse :

La fibrinolyse est un processus très régulé, car s'il intervient trop tôt, la brèche vasculaire n'aura pas le temps d'être réparée. Il existe deux niveaux de la régulation de la fibrinolyse :

- Les inhibiteurs directs du plasminogène.
- Les inhibiteurs indirects de la plasmine (inhibiteurs des activateurs).

2-4-3-1- Les inhibiteurs directs de plasminogène :

a- α 2-antiplasmine α 2AP :

Le α 2AP est une glycoprotéine synthétisée par le foie. Il est le principal inhibiteur de la fibrinolyse. Il neutralise la plasmine en se liant à elle de manière irréversible. Le α 2AP permet aussi de retarder le début de la fibrinolyse, car il faut d'abord toute la consommer avant d'obtenir de la plasmine libre et donc active, car si celle-ci est générée, elle va immédiatement se complexer avec l'antiplasmine.[20], [21]

b- α 2-Macroglobuline α 2M :

C'est une glycoprotéine synthétisée aussi par le foie. Elle peut se fixer à la plasmine, mais d'une manière moins spécifique. [20], [21]

2-4-3-2-Les inhibiteurs indirectes de plasmine :

Ce sont des glycoprotéines plasmatiques qui se lient de manière irréversible aux activateurs de plasminogène et inhibent leur activité. [20], [21]

a-Inhibiteur des activateurs de plasmine PAI-1 :

Il est produit par les cellules endothéliales et les plaquettes aussi, il permet principalement d'inhiber le t-PA et dans une moindre mesure l'UK. [20], [21]

b- Inhibiteur des activateurs de plasmine PAI-2 :

Il est produit par les macrophages, les cellules endothéliales et principalement par le placenta, ce qui est à l'origine de l'augmentation du risque de thrombose au cours de la grossesse. [20], [21]

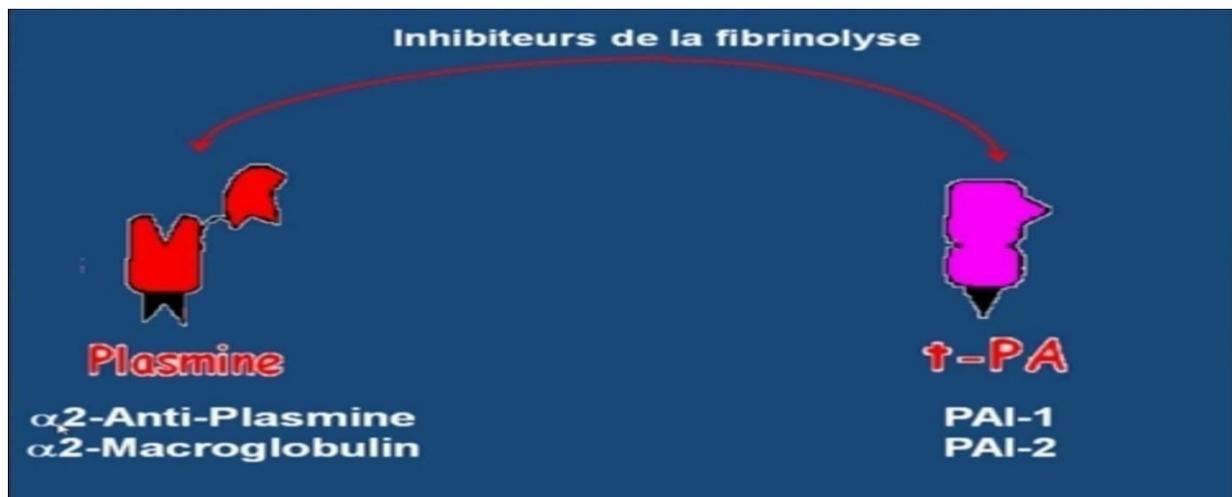


Figure 10 : les inhibiteurs de la fibrinolyse [21]

2-5-Exploration biologique :

2-5-1-Exploration de l'hémostase primaire :

Il intéresse les facteurs de l'hémostase primaire : l'intégrité de vaisseau sanguin, plaquettes, fibrinogène et facteur de Von Willebrand VWF.

2-5-1-1-Le temps de saignement :

C'est le temps nécessaire à l'arrêt spontané d'un saignement localisé au niveau d'une plaie cutanée superficielle. [10]

Le TS est mesuré selon deux techniques :

a-La technique de Duke : la réalisation d'une incision horizontale au niveau de lobe de l'oreille. Le saignement doit normalement s'arrêter dans les 2 à 4 minutes qui suivent. Lorsque le TS dépasse 5 minutes, il est considéré comme allongé. Cependant, cette technique est mal standardisée et peu sensible, elle est donc déconseillée voire abandonnée, et est souvent remplacée par la méthode d'Ivy. [11], [24]

b-La technique d'Ivy : le patient est en décubitus dorsale et est laissé reposer pendant quelques minutes. Une pression permanente de 40 mmHg étant exercée à l'aide d'un brassard de tensiomètre placé au niveau du bras. Une incision standardisée est réalisée au niveau de la partie externe dans le 1/3 supérieure de bras à l'aide d'un vaccinostyle. Les valeurs normales se situent entre 4 et 8 minutes. Cependant, Cette technique est abandonnée car elle est peu sensible et peu reproductible. [10], [24]

Le TS est peu reproductible parce qu'il dépend de la pression appliquée et de la profondeur d'incision. De plus, il peut provoquer la formation d'une cicatrice chéloïde. [24]

2-5-1-2-Test d'occlusion :

C'est un test in vitro, réalisé sur le sang total citraté à l'aide d'un analyseur de la fonction plaquettaire (Platelet Fonction Analyser) PFA-100 et plus récemment PFA-200, c'est un appareil qui reproduit les conditions de flux de la microcirculation sanguine, donc il réalise une hémostase primaire artificielle in vitro.

Plusieurs études ont montré son excellente sensibilité aux anomalies de Von Willebrand, mais le TO n'est pas spécifique aux maladies de VWD. Il peut s'allonger en cas de thrombopathies, de thrombopénie < 100000/mm³ et anémies avec Ht < 28%. [11], [24]

2-5-1-3-Numération plaquettaire :

Elle est réalisée sur un prélèvement sanguin veineux périphérique avec un anticoagulant appelé éthylène diamine tétra-acétique l'EDTA. Les résultats sont obtenus rapidement grâce à des compteurs automatiques. La technique est reproductible d'un appareil à l'autre. Les valeurs normales se situent entre 150 à 400000/mm³ (150 à 400 Giga/l). Il est possible d'observer une fausse thrombopénie résultant de la présence d'agrégats, d'un prélèvement coagulé ou d'une thrombopénie à l'EDTA. [25]

2-5-1-4-Dosage du VWF :

a-Méthode immunologique :

Quantifier le facteur de Von Willebrand par des anticorps. Donc, le diagnostic biologique repose sur la mesure de l'antigène Von Willebrand. [26], [27]

b-Méthode fonctionnelle :

Dans cette méthode, l'association de l'activité de la ristocétine et son cofacteur induit une agrégation ou l'agglutination des plaquettes sur une lame. [26], [27]

Remarque : Nous doivent prendre en considération le groupe sanguin du patient, car le taux de VWF est physiologiquement plus bas chez les patients de groupe Rh+ et chez les sujets du groupe sanguin O. [28]

2-5-1-5-Test de résistance capillaire :

a-Le signe du lacet : Consiste à appliquer une pression sur le bras pendant 5min, l'accumulation du sang qui en résulte provoque l'apparition de pétéchies (petites taches rouges) qui traduisent l'épanchement des globules rouges hors des vaisseaux.

Le degré de fragilité des vaisseaux sanguins est ensuite déterminé en comptant le nombre de ces pétéchies au pli du coude, sur l'avant-bras et sur la main. [27]

b-Le signe de la ventouse

2-5-1-6-Autres tests :

- L'agrégométrie photométrique : étudie l'agrégation plaquettaire. [27]

- La cytométrie en flux : étudie les récepteurs membranaires plaquettaires intervenant dans l'adhérence ou l'agrégation. [27]

2-5-2-Exploration de l'hémostase secondaire :

2-5-2-1-Voie intrinsèque :

a-Test de Howell :

Il représente le temps nécessaire à la coagulation d'un plasma recalcifié in vitro. Il varie généralement entre 1 minute 30 et 2 minutes 30. Le test de Howell explore aussi la thrombinoformation (la formation de thrombine à partir de prothrombine), et la fibrinoformation (formation de fibrine à partir de fibrinogène). [27], [29]

b- Le temps de céphaline avec activateur TCA :

Le TCA correspond au temps de coagulation à 37°C d'un plasma décalcifié pauvre en plaquettes. Il s'agit d'un test chronométrique qui consiste à prélever du plasma à partir un tube citraté (chélateur du Ca²⁺), puis de rajouter :

GENERALITE

- 1- Un céphaline qui est un analogue aux phospholipides plaquettaire FIII.
- 2- Un activateur des facteurs de la phase de contact (kaolin, silice ou l'acide ellagique).
- 3- Et aussi du calcium Ca^{2+} pour redémarrer la coagulation.

La formation du caillot se fait après 30 à 35 secondes. Le TCA est considéré comme allongé lorsque le ratio $[TCA \text{ malade}/TCA \text{ témoin}] > 1,2$ pour les adultes, et $> 1,3$ pour les enfants.

Le TCA n'explore pas seulement la voie endogène mais aussi la voie commune, donc il explore le FXII, FXI, FIX, FVIII, FX, FV, FII, FI, ainsi que les facteurs de la phase de contact (prékalliréine PK et le Kininogène de Haut Poids Moléculaire KHPM). [30] [31]

2-5-2-2-Voie extrinsèque :

a-Temps de Quick TQ :

C'est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma décalcifié pauvre en plaquettes. Il mesure le temps nécessaire à la formation de fibrine après addiction à un plasma citraté :

- 1- De la thromplastine tissulaire (FT III de la voie exogène+phospholipides).
- 2- Du calcium Ca^{2+} .
- 3- Et des phospholipides.

Le temps nécessaire à la formation d'un caillot est de 12 à 13 secondes. Ce temps peut être également exprimé en pourcentage (normale : 70 à 150%), le test constitue alors le taux de prothrombine TP. Il est considéré comme allongé si rapport $[Temps \text{ de quick malade}/temps \text{ de quick témoin}] > 1,2$ et le $TP < 70\%$. [27]

Les facteurs explorés par le TQ sont : FI, FII, FV, FVII et FX.

Afin d'homogénéiser les résultats pour un meilleur suivi des traitements par AVK, chaque thromboplastine commercialisée possède un indice appelé « ISI » (International Sensitivity Index) permettant de calculer l'INR (International Normalized Ratio).

$$INR = (TQ/TQ_0)^{ISI}$$

$$TQ_0 = TQ \text{ référent}$$

$$TQ = TQ \text{ mesuré [15]}$$

La valeur normale de l'INR est de 1. Deux zones thérapeutiques sont définies chez ces malades :

-Zone de faible anticoagulation (risque faible de thrombose) : INR = [2-3]

-Zone de forte anticoagulation (risque élevé de thrombose) : INR = [3-4,5]. [30]

2-5-2-3-La fibrinoformation :

a-Temps de thrombine TT :

Il consiste à apprécier le temps de formation du caillot au niveau d'un prélèvement veineux citraté en présence de thrombine. Sa valeur normale se situe entre 15 et 20 secondes. Il est considéré comme allongé s'il dépasse la valeur normale par 6 secondes. Dans la plupart des anomalies du fibrinogène et en présence d'inhibiteurs de la fibrinoformation, le TT est allongé. [15], [27]

b-Temps de reptilase TR :

C'est un examen semblable au temps de thrombine, mais la thrombine est remplacée par la reptilase. Il permet de mesurer la fibrinoformation chez des patients sous héparine. [27]

Remarque : la thrombine est sensible à l'héparine, contrairement à la reptilase. [15]

c- Dosage de fibrinogène :

C'est la quantification du taux du fibrinogène fonctionnel. Sa valeur normale est comprise entre 2 et 4 g/l chez l'adulte, mais il augmente en cas d'inflammation. [31]

d- Dosage spécifique des facteurs de coagulation :

C'est un test de deuxième intention, il n'est effectué que lorsque les tests de dépistage (TCA ou TQ) sont anormaux. [10]

e-Autre tests : [27]

1- Dosage des inhibiteurs de la coagulation : antithrombine, protéine C et protéine S.

2- La biologie moléculaire.

2-5-3-Exploration de fibrinolyse :

2-5-3-1-Temps de lyse des euglobulines, ou le test de Von Kaulla :

Cette méthode explore l'activité globale des activateurs de la fibrinolyse. Elle nécessite la formation initiale d'un caillot ne contenant que des euglobulines (qui comprennent notamment le fibrinogène et les activateurs de la fibrinolyse) et en présence de calcium. Le caillot des euglobulines se lyse spontanément en 3 à 4 heures. Un temps de lyse des euglobulines raccourci (< 1 heure) signifie qu'il existe une fibrinolyse importante. [27], [32]

2-5-3-2-Tests spécifique :

a- Dosage du plasminogène sanguin.

b- Dosage des activateurs de la fibrinolyse (t-PA) et les inhibiteurs (PAI-1, et α 2-antiplasmine).

c- Dosage des produits de dégradation de la fibrine et de D-Diamères.

3-Troubles de l'hémostase :

3-1-Hémorragie :

3-1-1-Définition :

Écoulement d'une plus ou moins grande quantité de sang hors des vaisseaux sanguins, suite à une rupture accidentelle ou spontanée. Cet écoulement peut être visible, on parle alors d'hémorragie externe car le sang s'écoule par une blessure qui est en générale apparue suite à un traumatisme. Il s'agit encore d'une hémorragie interne, où l'écoulement se produit et reste à l'intérieur de l'organisme, mais il peut aussi s'extérioriser et s'écouler par un orifice naturel tel que la bouche, le nez, l'oreille, le vagin l'anus, l'urètre... [3], [33]

L'hémorragie peut être artérielle, veineuse ou capillaire. Les saignements les plus importants, rapides et difficiles à stopper se produisent souvent lors d'une hémorragie artérielle. Le sang est alors de couleurs rouge clair. Les saignements sont plus généralement faciles à arrêter lorsqu'il s'agit d'une hémorragie veineuse, le sang dans ce cas est de couleur rouge foncé.

En cas d'hémorragie sévère, il est primordial de tout mettre en œuvre pour arrêter le saignement, car une perte importante de sang peut être fatale. Une hémorragie est d'autant plus grave que la perte de sang est forte puisque le sang joue un rôle primordial en transportant l'oxygène aux organes. [33]

Certaines personnes ont des risques plus élevés de souffrir d'hémorragie. Il s'agit par exemple de personnes atteintes d'hémophilie, une maladie héréditaire caractérisée par l'incapacité du sang à coaguler, ainsi que les personnes traitées par anticoagulants, des médicaments susceptibles de fluidifier le sang. Plusieurs autres maladies touchent les mécanismes de coagulation, comme une déficience en plaquettes sanguines. En cas de coupure, la personne traitée peut perdre beaucoup de sang si son traitement n'est pas correctement équilibré. Le risque est également élevé en cas de coup, ce dernier pouvant provoquer l'apparition d'un hématome. [33]

3-1-2-Physiopathologie :

Il est tout à fait normal de développer une ecchymose ou de saigner à la suite d'une blessure. Toutefois, certaines personnes sont atteintes de troubles qui les font saigner ou développer des ecchymoses trop facilement. Ils peuvent même parfois saigner sans aucun événement ou traumatisme déclenchant apparent. [34]

Trois facteurs sont nécessaires pour arrêter le saignement d'un vaisseau lésé : les plaquettes, les facteurs de coagulation et la vasoconstriction réflexe suite à un traumatisme. Si l'un de ces facteurs est anormal, il peut y avoir un saignement excessif ou une ecchymose. [34]

a-Troubles plaquettaires : notamment, un nombre insuffisants de plaquettes (thrombocytopénie) ou une augmentation importante du nombre de plaquettes (thrombocytose), ainsi qu'une fonction plaquettaire défectueuse, souvent due à des médicaments tels que l'aspirine.[34]

b-Troubles de la coagulation acquise ou constitutionnelle : par exemple, en raison d'une maladie héréditaire (hémophilie, maladie de Von Willebrand...), de troubles hépatiques (hépatite, cirrhose...), d'une carence en vitamine K ou de l'utilisation de certains médicaments (héparine, warfarine, anticoagulants oraux...). [34]

c-Anomalies des vaisseaux sanguins. [34]

3-1-3-Autres causes de l'hémorragie :

3-1-3-1-Hémorragie interne :

- Rupture d'anévrisme, hypertension artérielle.
- Crises d'hémorroïdes.
- Ulcère gastrique.
- Fibrome utérin.
- Cancer ou tumeur touchant les organes.
- Prise d'anti-inflammatoire non stéroïdiens sur une durée prolongée.
- Pose de stérilet ou prise de contraception.
- Hyperménorrhée.

3-1-3-2-Hémorragie externe :

- Blessure ou coupures causées par une mauvaise manipulation d'objets coupants.
- Accidents, chocs, coups et chutes importants.
- Saignement suite à une opération chirurgicale.[35]

3-1-4-Les complications de l'hémorragie :

3-1-4-1-Général :

- Hypotension. - Insuffisance rénale aigu.
- Ischémie tissulaire. - Détresse respiratoire.
- Choc hémorragique.
- Troubles de coagulation.

3-1-4-2-En stomatologie :

- Les hématomes, ou collections de sang enkystées dans les tissus mous de coloration rouge foncé, violacée ou noirâtre. Le sang s'infiltré dans certains tissus, en particulier le tissu cellulaire bucco-maxillo-facial ;
- L'infection ;
- L'encombrement et la compression voire obstruction des voies respiratoires supérieures (en cas d'hématome du plancher buccal par exemple) ;
- Les hémorragies sous-muqueuses ou purpuras : taches rouges infiltrant seulement les muqueuses (pétéchies si elles sont punctiformes, ecchymoses quand c'est des taches larges). [36]

3-2-Thrombose :

3-2-1-Définition :

Une thrombose est la formation d'un caillot sanguin, appelé aussi thrombus à l'intérieur d'un vaisseau sanguin et l'obstrue. Le caillot peut se former dans une veine ou dans une artère. Il est respectivement nommé thrombose veineuse, et thrombose artérielle. Elle touche le plus souvent les membres inférieurs, bloquant totalement ou partiellement la circulation sanguine. [3], [37]

3-2-2-physiopathologie :

Le sang contient des plaquettes et des facteurs de coagulation qui s'équilibrent pour assurer la fluidité sanguine dans les conditions physiologiques, ou pour former un thrombus en cas de saignement.

Dans les conditions normales, le mécanisme de la circulation sanguine et l'équilibre des composants du système de coagulation protègent l'organisme contre les risques de thrombose. Quelquefois, un caillot se forme en dehors de tout saignement, parce que l'intima est lésée ou parce que la circulation du sang est ralentie ou encore une hypercoagulabilité du sang à cause d'un déséquilibre constitutionnel ou acquis du système de coagulation. Dans ces situations, le système d'hémostase se met en route, comme s'il s'agissait d'arrêter une hémorragie : les plaquettes s'accumulent sur la paroi et forment un clou plaquettaire. Elles libèrent des messages qui vont stimuler la cascade de coagulation, favorisant l'accumulation locale de fibrine qui va y emprisonner des globules rouges et consolider le thrombus indésirable. [38]

II. CHAPITRE 2 : LES ANCIENS ANTICOAGULANTS ORAUX AVK

1- Histoire de découverte des AVK :

Au début du XXe siècle, une maladie hémorragique inexplicée a tué de nombreux animaux dans les plaines du Canada. En 1921, un pathologiste vétérinaire canadien nommé Schoefield a découvert que la maladie était causée par l'ingestion de trèfle doux gâté. En 1939, Link a découvert que la coumarine était transformée en dicoumarol dans le foin moisi. Il a également prouvé que les effets du dicoumarol et du trèfle doux gâté pouvaient être inversés par la vitamine K. Deux ans plus tard, le dicoumarol a été utilisé pour la première fois dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP).

En 1945, toutes les coumarines synthétisées dans son laboratoire ont été testées pour leur pouvoir anticoagulant en vue de développer un rodenticide optimal.

En 1948, la warfarine était utilisée comme un rodenticide, et ce n'est qu'en 1954 que la commercialisation de la warfarine en tant qu'agent thérapeutique a commencé.

Les AVK ont ensuite été utilisés pour traiter la TEV, et leur utilisation avec l'héparine a été prescrite quelques années plus tard. Cela a été démontré dans une série de 445 cas de TVP traités en Suède de 1945 à 1948.[39]

2- Introduction :

Les AVK, ou les antivitamines k, sont une classe de médicaments anticoagulants utilisés depuis plusieurs décennies pour prévenir et traiter les troubles de la coagulation.

Ces médicaments trouvent leur rôle dans l'inhibition de la production de certains facteurs de coagulation dans le sang et sont utilisés pour traiter diverses maladies liées à la coagulation, notamment la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, et les troubles cardiaques. Bien qu'ils soient très efficaces pour prévenir les anomalies de la coagulation, leur utilisation comporte des risques d'effets secondaires, en particulier le risque hémorragique. [40], [41]

Pour cette raison, Il est important de noter que la prise d'AVK doit être réalisée sous surveillance médicale étroite afin d'éviter des complications potentiellement graves telles que des thromboses ou des hémorragies.

Tableau 3 : Les différents types d'AVK [42]

| Famille pharmacologique | DCI | Nom commercial |
|--------------------------|---------------|--|
| Dérivés coumarinique | Acénocoumarol | Sintrom 4 mg, comprimé quadri sécable Mini-sintrom 1 mg, comprimé sécable |
| | Warfarine | Coumadine 2 mg, comprimé sécable Coumadine 5 mg, comprimé sécable |
| Dérivés de l'indanedione | Fluindione | Previscan 20 mg, comprimé Sécable |

Remarque : L'acénocoumarol (Sintrom) est le seul AVK commercialisé en Algérie.[43]

3- Pharmacologie des antivitamines K :

3-3-1-Mode d'action des AVK :

L'action des antivitamines K (AVK) consiste à réduire la synthèse des facteurs de la coagulation dépendante de la vitamine K (facteurs II, VII, IX, X) et des inhibiteurs (protéine C, protéine S) dans le but de diminuer la concentration plasmatique de leur forme active.[44]

À l'état physiologique, la γ -carboxylation des résidus acides glutamiques de ces facteurs est une étape post-traductionnelle essentielle pour leur maturation. Cette carboxylation permet aux facteurs de se lier aux phospholipides plaquettaires en présence d'ions calcium. Cette transformation est catalysée par l'enzyme hépatique γ -carboxylase qui nécessite la vitamine K réduite comme cofacteur. Après la réaction, la vitamine K réduite est transformée en vitamine K époxyde (KO) et doit être recyclée pour être réduite à nouveau ; grâce à la protéine VKORC1 (vitamine-K époxyde reductase complex).[45]

Les AVK interrompent le cycle de la vitamine K à deux niveaux distincts :

- Le blocage de la réduction de la vitamine k époxyde (KO) en vitamine k sous forme quinone (K) par inhibition compétitive de VKORC1 au niveau des sites d'activation enzymatique de l'époxyde réductase.

- Le blocage de la réduction de la vitamine k quinone (K) en vitamine k sous forme hydroquinone (KH₂).[46]

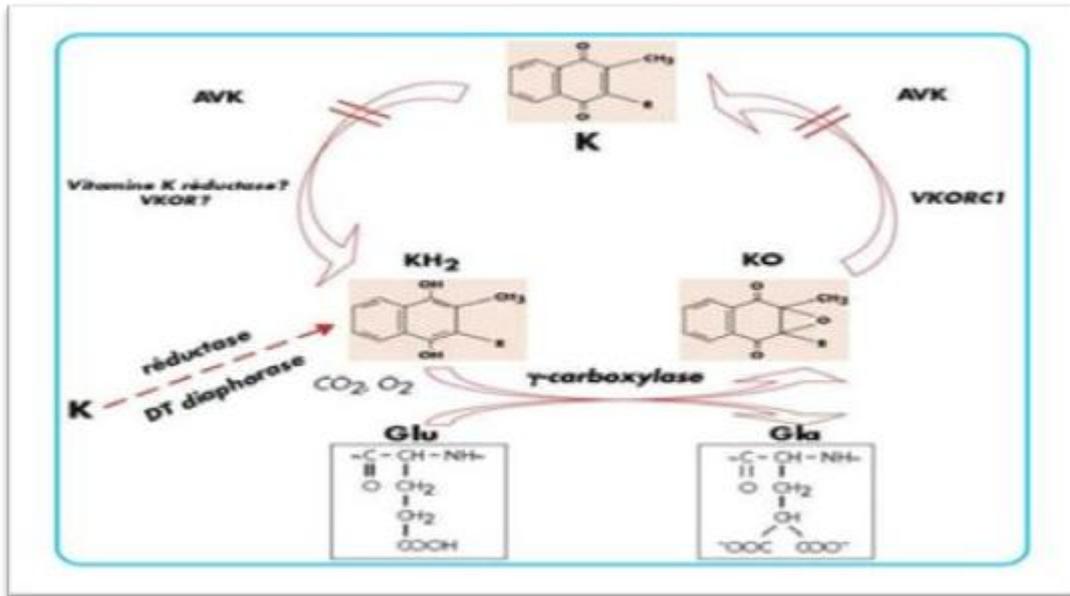


Figure11 : cycle de vitamine k et principe du mode d'action des antivitamine k.[47]

3-2-Pharmacocinétique :

Après ingestion, les AVK, qui sont des molécules liposolubles vont être absorbés en quasi-totalité au niveau intestinal, et se fixent à 97 % aux protéines, mais seule leur fraction libre est active. Ensuite, ils sont métabolisés par le système des cytochromes hépatiques notamment par l'enzyme CYP2C9, qui réalise l'hydroxylation des AVK. L'excrétion se fait principalement sous forme de métabolites inactifs, dans l'urine et dans les selles.[44] [48]

La demi-vie d'élimination des AVK varie selon la molécule utilisée : elle est d'environ 6-7 heures pour l'acénocoumarol et de 35-58 heures pour la warfarine. Quelle que soit la molécule, l'effet thérapeutique des AVK est atteint après plusieurs jours, car il dépend de la demi-vie des facteurs vitamine K-dépendants qui varie de 8 à 45 heures. Par conséquent, il faut plusieurs jours pour atteindre un état stable lors d'un traitement par AVK. L'efficacité thérapeutique n'est pas plus rapide avec un AVK à demi-vie courte qu'avec un AVK à demi-vie longue. Cependant, les AVK à demi-vie longue ont l'avantage d'une meilleure stabilité de l'INR et d'une meilleure observance thérapeutique.[44]

Tableau 4 : Caractéristiques pharmacocinétiques des AVK.[49]

| Nom commercial | Liaison Protéique | Demi-vie plasmatique | Durée D'action |
|---|-------------------|----------------------|----------------|
| Fluindione (Préviscan 20mg) | 95% | 30h | 40h |
| Acénocoumarol (Sintrom 4mg, Mini-sintrom 1mg) | 97% | 8-9h | 24h |
| Warfarine (Coumadine 2 et 5mg) | 97% | 35-45h | 96-120h |

4- Les indications :[50]

Les antivitamines K sont généralement prescrites pour la prévention de la formation ou de l'extension des thromboses ou d'embolies, et sont principalement utilisés dans le cadre d'un traitement à long terme (environ 80% des prescriptions).

Les indications courantes des AVK comprennent :

- **Cardiopathies emboligènes** : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- **Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqué** : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, en relais de l'héparine.
- **Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.**
- **Prévention des thromboses sur cathéter.**
- **Les endocardites sur valve et les cardiomyopathies.**

Les traitements de courte durée (3 à 6 mois) concernent principalement la prévention et le traitement des thrombophlébites et des embolies pulmonaires.

5-Contre-indication :[51]

Les situations à risque sont en particulier les suivantes :

- Hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés coumariniques ou de l'indanedione, ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Lésion organique susceptible de saigner.
- Intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique, ou possibilité de reprise chirurgicale.
- Ulcère gastroduodénal récent ou en évolution.
- Varices œsophagiennes.
- Hypertension artérielle maligne (diastolique > 120 mm Hg).
- Accident vasculaire cérébral (excepté en cas d'embolie systémique).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/m).
- ATCD d'accidents antérieurs graves aux AVK (agranulocytose, nécrose cutanée, syndrome néphrotique).[52]

Cas particuliers :

1-Enfant :

Chez l'enfant, l'utilisation d'antivitamines K (AVK) est peu courante et les recommandations sont basées sur celles établies pour les adultes. Les doses prescrites sont adaptées au poids de l'enfant et un suivi régulier de l'INR est nécessaire. Il convient de noter que l'utilisation d'AVK est contre-indiquée pendant le premier mois de vie.[53]

2-Sujets âgés :

Le risque de complications thrombotiques et hémorragiques augmente avec l'âge, il est donc important que la prescription et la surveillance du traitement prennent en compte plusieurs facteurs tels que le niveau de compliance du patient, la présence de pathologies associées telles que l'hypertension artérielle, les antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de saignement gastro-intestinal, ainsi que des comorbidités comme l'insuffisance rénale ou l'anémie. Il est également important de prendre en compte les antécédents de chutes répétitives du patient. En conséquence, chez les patients âgés, il est essentiel de peser soigneusement le rapport bénéfice/risque avant de prescrire un traitement anticoagulant. Le niveau d'INR souhaité est souvent situé dans la limite inférieure de la fourchette recommandée, et une surveillance plus étroite est requise que chez les patients plus jeunes. [51], [54]

3-Grossesse et allaitement :

Les antivitamines K peuvent traverser la barrière placentaire et présenter des risques de syndromes malformatifs fœtales (effet tératogène) ainsi que des pertes embryonnaires ou fœtales ont été rapportés avec tous les AVK. C'est pourquoi il est fortement recommandé d'utiliser une contraception efficace lorsqu'une femme en âge de procréer est traitée avec ce type de médicament.[55]

La prescription d'antivitamines K chez les femmes enceintes doit être réservée exclusivement aux cas où l'utilisation de l'héparine n'est pas possible, ainsi que chez les femmes porteuses d'une prothèse valvulaire mécanique.[51]

L'allaitement est contre-indiqué pendant un traitement par fluindione en raison de son passage dans le lait maternel. Cependant, il est possible d'allaiter pendant un traitement par warfarine ou acénocoumarol, car ils ont une faible capacité à passer dans le lait maternel et aucun effet indésirable n'a été observé chez les nourrissons allaités.[56]

Si l'allaitement est exclusif, il est recommandé de donner au nouveau-né et au nourrisson une supplémentation en vitamine K1 aux doses usuelles. Cela est particulièrement important car les nourrissons allaités sont plus susceptibles de présenter une carence en vitamine K. [50]

Précautions d'emploi :

Les AVK doivent être utilisées avec précaution dans les cas suivants :

- En début de traitement (risques de surdosage à surveiller).
- Insuffisance hépatique modérée.
- Hypoprotidémie.
- Episode infectieux aigüe ou autre événement pathologique.
- Chirurgie ou actes médicaux invasifs.
- Déficit congénital connu en protéines S ou C.

Le traitement par antivitamines K peut être contraignant, il est donc important de prendre en compte les fonctions cognitives et le contexte psychologique et social du patient avant de l'instaurer.[55]

6- Le suivi biologique des AVK :

Les variations pharmacocinétiques inter individuelles et intra individuelles liées aux AVK imposent une surveillance biologique rigoureuse.[46]

La surveillance biologique des AVK est un élément crucial du traitement et repose sur la mesure du temps de Quick, qui évalue l'activité de 3 des 4 facteurs de coagulation dépendants

de la vitamine K (FII, FVII et FX). Cette mesure est exprimée en INR et permet d'évaluer l'efficacité du traitement et de déterminer les ajustements de dose nécessaires.

La surveillance de l'INR doit être effectuée dans les situations suivantes :

- Lors de l'initiation d'un traitement par AVK en relais de l'héparine : Le premier INR doit être mesurée 48 heures après la première prise d'AVK, puis quotidiennement jusqu'à l'obtention de l'INR cible à deux reprises. L'équilibrage du traitement par AVK peut prendre au minimum une semaine.
- Pour un suivi régulier de l'INR : Après l'obtention de l'INR cible, l'INR doit être mesurée chaque semaine, puis tous les 15 jours et enfin tous les mois.
- Après l'introduction, la suppression ou le changement de posologie d'un médicament chez un patient traité par AVK : Un contrôle de l'INR doit être effectué 3 jours plus tard et une adaptation de la posologie de l'AVK peut être nécessaire.[57]

Ces mesures sont importantes pour assurer l'efficacité du traitement et éviter les complications liées à une coagulation excessive ou insuffisante.

En l'absence de tout traitement par AVK, le taux d'INR chez un sujet normal est inférieur ou égal à 1,2. Dans la plupart des cas, pour les patients sous traitement par AVK, un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recommandé, sauf dans certaines situations spécifiques, telles que les valvulopathies, les prothèses de valve cardiaque mécaniques et le syndrome des anti-phospholipides un INR cible plus élevé compris entre 3 et 4,5 est recommandé pour une anticoagulation optimale.[49], [57]

Un INR de 2,5 est considéré comme le niveau optimal à atteindre. Un INR inférieur à 2 indique une anticoagulation insuffisante, tandis qu'un INR supérieur à 3 indique une sur-anticoagulation qui peut augmenter le risque de saignement. Il est donc important de surveiller régulièrement l'INR et d'ajuster la dose d'AVK en conséquence pour maintenir l'INR dans la plage thérapeutique recommandée.[49]

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à une majoration significative du risque hémorragique. Par ailleurs, il est important de noter que les changements dans le régime alimentaire, en particulier la consommation d'aliments riches en vitamine K, peuvent perturber l'INR et compliquer sa stabilisation. Il est donc recommandé que l'apport en vitamine K du régime alimentaire soit régulier afin de maintenir l'équilibre de l'INR.[49]

7- Les limites :

7-1- Les interactions médicamenteuses des antivitamines K :

De nombreux médicaments peuvent interférer avec l'action des AVK, soit en potentialisant leur effet, soit en l'inhibant. Il est important de noter que les médicaments qui modifient la liaison des AVK avec les protéines plasmatiques sont les plus dangereux. Dans les cas où les associations de médicaments sont déconseillées, et lorsque cela ne peut pas être évité, le rythme de contrôle de l'INR doit être plus rapproché pendant toute la durée de l'association.

La description récente d'une interaction médicamenteuse avec le paracétamol est venue compliquer la prise en charge de la fièvre et de la douleur chez les patients sous AVK. Il est important de discuter de ces aspects avec les patients, car l'automédication avec du paracétamol est fréquente.[44]

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. Cependant, la grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, ainsi que l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent une augmentation de la fréquence des contrôles de l'INR si un traitement anticoagulant est décidé pour le patient.[50]

Tableau 5 : interactions médicamenteuses avec les AVK (acénocoumarol, fluindione, warfarine).[49]

| Substances | Risque | Recommandations |
|-------------------------|-----------------------------------|--|
| Acide acétylsalicylique | Majoration du risque hémorragique | <p>Contre-indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g/prise ou ≥ 3 g/jour) ou doses antalgiques/antipyrétiques (≥ 500mg/prise ou < 3 g/jour) avec antécédent d'ulcère gastro-duodéal. <p>Association déconseillée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doses antalgiques/antipyrétiques (≥ 500 mg/prise ou < 3 g/jour) sans antécédent d'ulcère gastro-duodéal. • Doses antiagrégantes (de 50à 375 mg/jour) avec antécédent d'ulcère gastro-duodéal. |

| | | |
|-------------------------------------|--|---|
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens | Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral | <p>Contre-indication : • avec la phénylbutazone.</p> <p>Association déconseillée : •avec les autres AINS.</p> <p>Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.</p> |
| Miconazole | Hémorragies imprévisibles, éventuellement graves | Contre-indication |
| Millepertuis | Diminution des concentrations plasmatiques de l'AVK | En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis. |
| Phénylbutazone | Risque élevé d'hémorragie | - contre-indication avec sulfaméthoxazole, fluorouracile, noscapine. |
| Glucocorticoïdes | Risque d'interaction avec l'AVK, risque d'hémorragie à fortes doses ou traitement prolongé | -surveillance renforcée |

| | | |
|--|-------------------------------------|--|
| HBPM et apparentés | Augmentation du risque hémorragique | -surveillance renforcée. |
| Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine | Augmentation du risque hémorragique | -surveillance renforcée. |
| Certains antifongiques, antibiotiques, antiparasitaire, antiarythmiques, hypolipémiants, cytotoxiques, alpha-tocophérol, androgènes, cisapride, colchicine, danazol, disulfirame, hormones thyroïdiennes, méthyprednisolone, orlistat, paracétamol fortes doses, pentoxyphilline, tamoxifène, tibolone, tramadol | Augmentation du risque hémorragique | -contrôle plus fréquent de l'INR, adaptation éventuelle de la posologie de l'AVK pendant la durée de l'association et à son arrêt. |

7-2-Antivitamines K et alimentation :

Bien qu'une supplémentation faible en phylloquinone n'affecte pas l'anticoagulation chez les sujets sains, les patients souffrant d'un déficit en vitamine K peuvent être sensibles aux antivitamines K, avec des variations importantes de l'efficacité du traitement antivitamine K pour des apports alimentaires relativement faibles. Des études cliniques ont montré qu'une supplémentation modérée en vitamine K est utile pour stabiliser les traitements anticoagulants chez les patients instables ou présentant des accès d'hypersensibilité aux AVK. Il est donc conseillé aux patients traités par antivitamine K de maintenir un apport régulier en légumes verts, en laits fermentés et fromages pour éviter les variations de l'effet anticoagulant.[58]

Certains aliments contiennent de la vitamine K, ce qui peut réduire l'efficacité des anticoagulants oraux (AVK), tels que le chou, le brocoli, les épinards, le foie, la laitue et les tomates. Pour cette raison, il est important que les patients équilibrent leur consommation d'aliments riches en vitamine K en les répartissant de manière homogène et sans excès. De plus, il convient de modérer la consommation d'alcool, car cela peut entraîner une augmentation de l'effet anticoagulant en cas d'intoxication aiguë ou une diminution de l'effet en cas d'alcoolisme chronique.[57]

8- Les problèmes qui se posent avec les AVK :

Les anticoagulants, plus précisément les AVK, sont à l'origine de la majorité des effets indésirables graves liés à leur utilisation, entraînant ainsi le plus grand nombre d'hospitalisations pour ces effets secondaires.[42]

8-1-Le risque hémorragique :[49]

L'utilisation d'antivitamine K comporte un risque majeur d'hémorragie, pouvant entraîner la mort de milliers de patients chaque année, dont un grand nombre de cas pourraient être évités. Il est crucial de respecter les schémas thérapeutiques recommandés, y compris les posologies et les durées de traitement, ainsi que les contre-indications, les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi, ainsi que les interactions médicamenteuses afin de minimiser ce risque.

Les manifestations hémorragiques peuvent survenir dans différentes zones, telle que l'hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire.

Il peut également y avoir des hémorragies non graves comme hématome, épistaxis, gingivorragie.

Le risque hémorragique est particulièrement élevé dans certaines situations notamment chez les patients âgés, ceux présentant des pathologies associées, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, faible poids corporel, interactions médicamenteuses et lors interventions associées à un risque hémorragique particulier.

De plus, le risque hémorragique est accru en cas de traitement associé aux agents antiplaquettaires.

8-2-Le risque thrombotique :[50]

Le sous-dosage est défini par un taux d'INR inférieur à 2 et peut entraîner des complications thrombotiques. Il est impératif de corriger rapidement ce déséquilibre en recherchant et en contrôlant la cause sous-jacente, et/ou en augmentant la dose tout en effectuant un suivi étroit de l'INR.

8-3-Le risque allergique : [49]

Les accidents immunoallergiques s'observent avec 2 familles d'anticoagulants oraux :

- Les indanediones, essentiellement.
- Les coumariniques.

Ces effets, non dose-dépendants, sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques.

8-3-1-Les coumariniques :

Avec les coumariniques, des effets immunoallergiques ont également été décrits :

Des effets immunoallergiques, tels que des éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) qui sont généralement réversibles après l'arrêt immédiat du traitement.

Très rarement, des complications plus graves telles que la vascularite ou une atteinte hépatique peuvent également survenir.

8-3-2 Les indanediones (PREVISCAN) :

Les dérivés de l'indanedione peuvent induire chez certains patients des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire.

Le tableau clinique peut associer différents symptômes :

- Œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire.
- Cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuco-neutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopenie).
- Insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique.
- Rarement une dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle.
- Rarement une vascularite cutanée volontiers très purpurique, une stomatite.
- Eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse.
- Fièvre, hyperéosinophilie, qui peuvent également être observés, souvent isolés et constituant le premier signe de développement d'un état d'hypersensibilité.

Lorsqu'un état d'hypersensibilité est observé chez un patient traité avec un dérivé de l'indanedione, l'arrêt immédiat du traitement est nécessaire. La guérison, sans séquelles, survient généralement après l'arrêt du traitement. Cependant, il est contre-indiqué de réadministrer un dérivé de l'indanedione en raison d'un risque de réaction croisée.

8-4- Facteurs non génétiques de variabilité interindividuelle de la réponse aux AVK :

8-4-1- Caractéristiques démographiques du patient :

Plusieurs facteurs peuvent influencer la réponse d'un patient aux AVK, y compris l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle (IMC).

En ce qui concerne l'âge, il est important de noter qu'une diminution d'environ 10% de la dose à l'équilibre est observée par décennie. Cela est dû à des changements physiologiques liés à l'âge.

Le sexe peut également être un facteur modulant la réponse aux AVK, avec les femmes nécessitant généralement des doses plus faibles que les hommes.

De plus, certaines études ont montré une corrélation significative entre le poids du patient et la dose à l'équilibre, ce qui peut expliquer en partie la variabilité de la réponse aux AVK.

8-4-2- Caractéristiques clinicobiologiques :

Les caractéristiques physiopathologiques telles que les insuffisances hépatique, cardiaque ou rénale sévères, les dysthyroïdies et les pathologies intercurrentes aiguës ont une incidence sur la réponse au traitement par AVK.

8-4-3- Interactions médicamenteuses :

Les interactions potentialisatrices et les interactions inhibitrices participent pour une part importante à la variabilité de la réponse.

8-4-4- Alimentation :

Il est recommandé que les patients traités par AVK adoptent une alimentation équilibrée afin d'éviter les carences importantes en vitamine K qui peuvent survenir avec des régimes pauvres en légumes verts. De telles carences peuvent entraîner une instabilité du traitement.[48]

8-5- Facteurs pharmacogénétiques impliqués dans la réponse aux AVK :

Les facteurs génétiques touchent deux points distincts :

– Le polymorphisme génétique de cytochromes (CYP2C9) impliqués dans le métabolisme hépatique assurant l'élimination des AVK ;

– Le polymorphisme génétique de la réductase (VKORC1) régulant le cycle de la vitamine K, cible pharmacologique.[59]

8-5-1- polymorphismes de CYP2C9 et réponse aux AVK (10 à 25 % de la variabilité) :

Il existe environ vingt variantes différentes pour le gène CYP2C9, dont la fréquence varie en fonction des populations. L'allèle CYP2C9*1 représente la forme sauvage et sert de référence pour la séquence génétique. Les variantes alléliques peuvent être présentes sous forme homozygote ou hétérozygote et les deux allèles mutés les plus fréquents du CYP2C9 sont les allèles CYP2C9*2 et CYP2C9*3.

Le génotype CYP2C9 a une influence sur la dose nécessaire pour atteindre l'INR cible. La présence d'un ou plusieurs allèles mutés du CYP2C9 est associée à une diminution du métabolisme des dérivés coumariniques, ce qui conduit à une réduction de la dose requise pour atteindre l'INR cible et la posologie à l'équilibre. Par exemple, la dose quotidienne moyenne de warfarine est plus faible chez les patients porteurs des allèles mutés CYP2C9*2 et CYP2C9*3 que chez les patients homozygotes pour l'allèle sauvage (CYP2C9*155).[46]

Il existe également un lien étroit entre la présence d'allèles mutés du CYP2C9 et le risque hémorragique. Des études sur les polymorphismes du CYP2C9 ont montré que le risque d'accident hémorragique est accru chez les patients nécessitant de faibles doses d'AVK lors

de l'initiation du traitement, et qui s'avèrent plus fréquemment être porteurs d'un allèle muté.[48]

8-5-2-Polymorphismes de VKORC1 et réponse aux AVK (25 % de la variabilité)

Le gène VKORC1 est une cible thérapeutique des AVK, et les variantes alléliques de ce gène ont été étroitement associées à la réponse aux AVK. Les sujets porteurs de variantes alléliques présentent une diminution de l'activité transcriptionnelle du gène VKORC1 et donc une diminution du recyclage physiologique de la vitamine K : ceci entraîne une hypersensibilité et une posologie plus faible est alors requise (diminution de 25 % chez les hétérozygotes, de 50 % environ chez les homozygotes). Ces sujets présentent rapidement à l'installation du traitement, une augmentation de l'INR et un risque de fluctuations et d'INR>4 plus important que les sujets « sauvages ».

En revanche, des mutations rares dans la région codante du gène VKORC1 peuvent conduire à une résistance aux AVK, nécessitant des doses très élevées avant de parvenir à une diminution de l'INR.[47]

8-5-3 Effet combiné des génotypes CYP2C9 et VKORC1 :

Les interactions entre les polymorphismes affectant le métabolisme (CYP2C9) et la cible pharmacologique (VKORC1) des AVK ont été étudiées, montrant un effet cumulatif de ces polymorphismes. Les individus porteurs d'au moins deux polymorphismes sur l'un et/ou l'autre gène nécessitent des doses plus faibles d'AVK comparativement aux sujets sauvages ou porteurs d'un seul polymorphisme (réduction moyenne de 50 % de la dose).

Plusieurs études ont également montré que la présence d'au moins un allèle muté de CYP2C9 ou de VKORC1 était associée à un risque accru de surdosage, à un délai plus long pour la stabilisation du traitement et/ou à un risque hémorragique élevé.[46]

Au total, selon les dernières études, l'analyse combinée des polymorphismes de CYP2C9 et de VKOR permet d'expliquer 30 à 40 % de la variabilité individuelle de la dose à l'équilibre des antivitamines K, et donc de la réponse au traitement. En prenant en compte en sus l'âge et la taille du patient, il est alors possible d'expliquer plus de 50 % de la variabilité de cette réponse.[45]

III-CHAPITRE 3 : LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

1-Généralité :

Le traitement au long cours de la maladie thromboembolique a longtemps reposé sur une seule classe pharmacologique de médicament actif par voie orale, (AVK). Ces médicaments, essentiels dans l'arsenal thérapeutique actuel, ont largement démontré leur efficacité et leurs prescriptions. Cependant, ils sont également associés à un risque élevé d'effets indésirables liés à la prise de ces médicaments, constituant ainsi un problème important. Par exemple, en France en 2012, on estimait que près de 18 000 hospitalisations et plus de 5 000 décès dus à des hémorragies étaient directement liés à la consommation de ces médicaments chaque année.[42]

Ce risque est bien sûr lié aux propriétés anticoagulantes de ces molécules qui ont la particularité d'être associées à une importante variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique ainsi qu'un intervalle thérapeutique étroit rendant complexe l'adaptation de ces traitements. La diversité des sources de variabilité et leurs importantes conséquences sur l'iatrogénie expliquent la nécessité du développement d'une nouvelle génération de molécules. L'objectif étant d'améliorer le rapport bénéfice/risque en disposant de molécules plus faciles à utiliser représenté par les anticoagulants oraux directs (AOD).[60]

L'arrivée de ces anticoagulants oraux directs (AOD) a changé le paysage des médicaments anti thrombotiques. Ces médicaments ont l'avantage d'être administrés par voie orale, ne nécessitent pas de surveillance biologique et sont proches des anticoagulants idéaux. Ces anticoagulants oraux directs dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®, Trombix®, Ryvol®), apixaban (Eliquis®) et édoxaban (Lixiana®), inhibent de façon directe des enzymes clés de la coagulation ; le rivaroxaban, apixaban et édoxaban ciblent le facteur Xa et le dabigatran inhibe la thrombine.[61]

1-1-Historique :

Face à l'iatrogénie importante provoquée par les anticoagulants oraux de type anti vitamine K (AVK) mis sur le marché, il y a des décennies, de nouveaux anticoagulants ont été mis sur le marché français depuis 2008. Initialement dénommés « nouveaux anticoagulants oraux » (NACO) et aujourd'hui « anticoagulants oraux directs » (AOD).[62]

L'idée générale qui a conduit au développement des AOD était de s'affranchir des contraintes de surveillance biologique de l'INR, tout en proposant une action pharmacologique plus stable et en limitant le risque d'interactions médicamenteuses. Toutes ces raisons ont conduit l'industrie pharmaceutique à rechercher un anticoagulant idéal qui apporterait un gain en termes d'efficacité et de sécurité d'utilisation.[63]

En 1900, le ximélagatran, premier inhibiteur directe de la thrombine a été développé.

En 2004, il a obtenu une AMM mais vu sa toxicité hépatique (hépatite sévère), son développement a été interrompu.

En 2008-2009, le dabigatran et le Rivaroxaban ont obtenu l'AMM en Europe et au Canada. Ensuite l'Apixaban en 2012, et l'Edoxaban en 2015.

A ce jour, d'autres molécules sont en cours de développement (l'erixaban, le betrixaban ou YM150 du laboratoire Portola Pharmaceuticals sont des inhibiteurs du facteur Xa actifs en per os, et l'otamixaban actif uniquement par voie parentérale.[64]

1-2-APPELATION :

-En anglais, D'abord appelés NOAC : New Oral Anticoagulants ensuite Non-vitamin Kantagonist OR Oral Anti-Coagulants (pour les différencier des antivitamines k). La Sous-Comité : Control of Anticoagulant du Congrès de l'ISTH (International society on Thrombosis and Haemostasis) a choisi en 2015 le terme « Direct oral Anticoagulants » DOAC.

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

Actuellement, le terme Anglais est « DOAC » ; Français est « AOD ».[65]

1-3-le cout :

➤ Au niveau d'Algérie :

Tableau 6 : Le coût des AOD au niveau d'Algérie

| La molécule | La dose | Le cout |
|-------------|---------|-------------|
| Trombix | 10mg | 6240,10 DA |
| | 15mg | 6663,62 DA |
| | 20mg | |
| Biopexa | 2,5mg | 6010,44 DA |
| | 5mg | |
| Pradaxa | 110mg | 5424,43 DA |
| | 150mg | 10847,36 DA |

➤ **Au niveau international****Tableau 7** : Le coût des AOD au niveau international.[66]

| Pays | Apixaban | Dabigatran | Rivaroxaban |
|------------------|----------|------------|-------------|
| Molécules | | | |
| Allemagne | 3,20 € | 3,38 € | 3,38 € |
| Belgique | 2,53 € | 2,53 € | 2,41 € |
| France | 2,41 € | 2,53 € | 2,53 € |
| Italie | 2,78 € | 2,78 € | 2,78 € |
| Pays -bas | 2,13 € | 2,27 € | 2,27 € |
| Suisse | | 3,71 € | |
| Royaume-Uni | 3,03 € | 3,03 € | 2,89 € |

2- Pharmacologie des AOD :**2-1- Mécanisme d'action et pharmacodynamique :**

Les AVK agissent comme des anticoagulants indirects en entravant la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants (facteurs II, VII, IX et X). En effet, les AOD qui sont des anticoagulants directs agissent de façon spécifique, en inhibant directement deux facteurs : la thrombine (facteur IIa) ou le facteur Stuart activé (Xa). Ainsi, sur le plan pharmacodynamique, les AOD n'agissent pas sur une cible nouvelle : ils ont le même objectif, s'opposer à la coagulation du sang et plus précisément bloquer la transformation du fibrinogène en fibrine ; ils sont simplement plus spécifiques de certains facteurs de la coagulation que les AVK.[67]

Les facteurs ciblés sont cependant différents entre les molécules : le dabigatran cible le facteur IIa (aussi appelé la thrombine) alors que le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban ciblent le facteur Xa.[68]

2-1-1-Inhibiteurs directs du facteur IIa« gatrans » :

Les premiers médicaments de cette classe pharmacologique ont été le ximélagatran et le mélélagatran, retirés du marché en 2006 pour effets indésirables hépatiques. D'autres médicaments antithrombine sont utilisés par voie parentérale (Il s'agit des dérivés de l'hirudine) et celle qui est administré par voie orale (Le dabigatran étexilate) : un pro-médicament rapidement converti en dabigatran qui agit comme un inhibiteur sélectif et

réversible de la molécule de thrombine y compris, à la différence des héparines (qui combinent une activité anti IIa et une activité anti Xa).[69]

Il peut inhiber la thrombine libre ou liée à la fibrine. Il empêche la transformation du fibrinogène en fibrine et donc la formation de caillot sanguin.[70]

2-1-2-Inhibiteurs directs du facteur Xa « xabans » :

Le facteur Xa occupe une place centrale dans le système de la coagulation. C'est une cible de choix pour les médicaments anticoagulants tels que les héparines et les polysaccharides (fondaparinux, idraparinux) de voie parentérale, et les « xabans » : rivaroxaban, apixaban, édoxaban, qui sont des inhibiteurs directs, réversibles et sélectifs du facteur Xa libre mais aussi (à la différence du fondaparinux, inhibiteur sélectif du Xa lui aussi) du facteur Xa lié au complexe prothrombinase ou au thrombus de fibrine, et actifs per os .De plus, à la différence de l'héparine (ou du fondaparinux) qui a une action antithrombine indirecte par l'antithrombine physiologique, les anti Xa ne requièrent pas de cofacteurs pour agir.[70], [71]

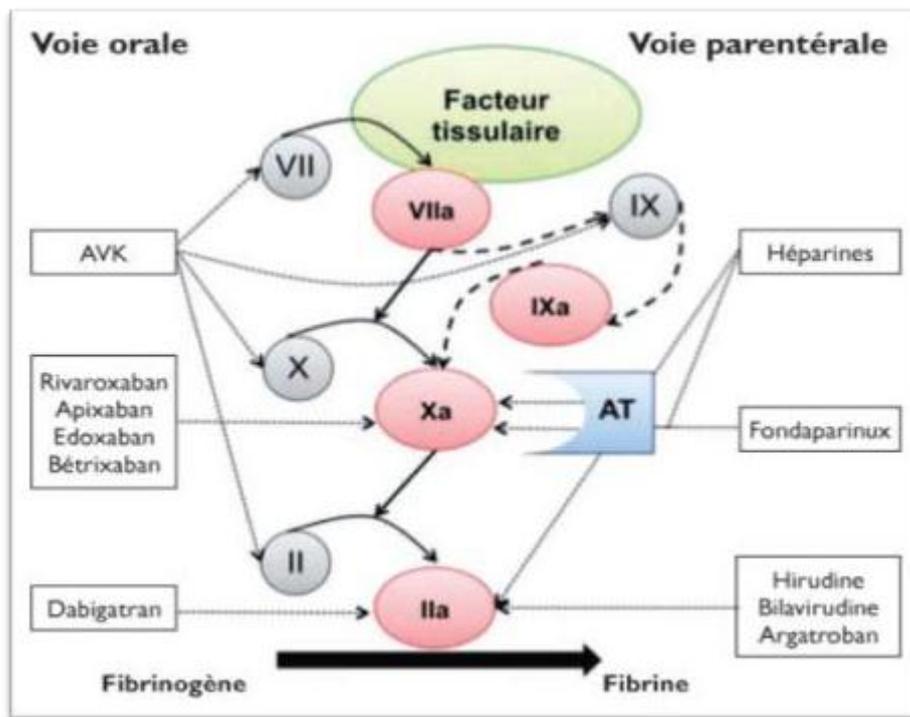


Figure 12 : Cibles pharmacologiques des anticoagulants.

2-2-caractéristiques pharmacocinétiques :

Ces AOD se caractérisent par une pharmacocinétique dépendante de transporteurs et par un métabolisme hépatique dépendant des cytochromes P450 pour certains d'entre eux.[71]

Tous les nouveaux anticoagulants oraux sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp).

Cette glycoprotéine membranaire appartient à la famille des transporteurs ATP binding cassette. Elle joue un rôle de pompe d'efflux vis-à-vis de nombreux médicaments et limite leur passage à travers de nombreuses barrières de l'organisme.[71]

On la retrouve au niveau intestinal, où elle limite l'absorption du dabigatran éxilate, mais aussi au niveau rénal où elle joue un rôle dans l'élimination du rivaroxaban et de l'apixaban. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la P-gp (rifampicine, amiodarone, quinidine, vérapamil, antifongiques azolés) peuvent donc modifier la concentration plasmatique des nouveaux anticoagulants oraux.[72]

2-2-1-Dabigatran :

Après une absorption orale, le profil pharmacocinétique se caractérise par une augmentation rapide de la concentration plasmatique, avec une atteinte de la concentration maximale en 0,5 à 2 heures après la prise. La liaison du dabigatran aux protéines plasmatiques humaines est faible (35 %) et indépendante de la concentration. La demi-vie d'élimination est d'environ 11 heures chez les sujets sains. Elle peut être allongée en cas d'insuffisance rénale ou chez le sujet âgé. Plus de 80 % du dabigatran est éliminé par voie rénale. Une minime partie de la molécule (moins de 6 %) est éliminée par voie fécale. C'est le seul nouvel anticoagulant dialysable.[73]

2-2-2-Rivaroxaban :

Par voie orale, le rivaroxaban est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est obtenue en 2 à 4 heures. L'absorption orale du rivaroxaban est élevée ainsi que sa biodisponibilité (80 à 100 %). Le niveau de liaison aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 92 à 95 %. La liaison se fait essentiellement à l'albumine sérique. Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, les deux tiers subissent une dégradation par voie métabolique, la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. La métabolisation hépatique du rivaroxaban se déroule via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP.[74]

Les médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, antifongiques azolés, ritonavir, érythromycine, clarithromycine) peuvent interférer avec la transformation du rivaroxaban et modifier sa concentration plasmatique. La demi-vie d'élimination est de 5 à 9 heures chez les personnes jeunes et de 11 à 13 heures chez les personnes âgées.[75]

2-2-3-Apixaban :

La biodisponibilité absolue d'apixaban est d'environ 50 %. L'apixaban est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est obtenue environ 3 à 4 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87 % chez l'homme. Les voies d'élimination d'apixaban sont multiples. Environ 25 % de la dose est métabolisée par voie hépatique (principalement par le CYP3A4), la majorité étant retrouvée dans les selles. L'élimination rénale de l'apixaban compte pour environ 25 % de la clairance totale. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 12 heures.[76]

Tableau 8 : principales caractéristiques pharmacocinétique des nouveaux anticoagulants oraux.[77]

| Principes actifs | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban | Dabigatran |
|------------------------------|----------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| Mécanisme d'action | Anti-Xa | Anti-Xa | Anti-Xa | Anti-IIa |
| Promédicament | Non | Non | Non | Oui |
| Biodisponibilité | 80-100% (66% à jeun) | 52.3% | 62% | 6% |
| Taux pic | 2-4 h | 3-4 h | 1-2 h | 2-3 h |
| Liaison aux protéines | 92-95% | 87% | 20% | 35% |
| Demi-vie | 5-13 h | 8-15 h | 6-11 h | 12-17 h |
| Élimination Rénale | 33-36% | 25% | 50% | >80% |
| Dialysable | Non | Non | Non | Oui |
| Élimination hépatique | 34% (7% sous forme inchangée) | 75% | 65% | 20% |
| CYP3A4 | + | + | (+) | - |
| CYP3A5 | + | + | - | - |
| Glycoprotéine-P | + | + | + | + |

3- Le suivi biologique des AOD :

3-1-Généralité :

Une surveillance de routine n'est pas préconisée pour ces nouveaux anticoagulants oraux. Cependant elle peut être intéressante dans quelques situations particulières. Notamment chez les personnes en insuffisance hépatique ou rénale, en cas d'hémorragie ou de récurrence, ou avant un geste invasif.[78]

3-2-les moyens de surveillances des AOD :

3-2-1-Tests d'hémostase usuelle des AOD :

3-2-1-1-Dabigatran :

3-2-1-1-1-Temps de céphaline avec activateur :

Les récentes recommandations de l'ISTH suggèrent l'utilisation du TCA pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation sous dabigatran.[79]

Cependant, ce test ne peut être utilisé pour mesurer directement la concentration plasmatique. En effet, il s'agit avant tout d'un test d'appréciation globale de la coagulation, de sensibilité limitée, et particulièrement sensible aux variables pré-analytiques et biologiques. De plus, il n'existe pas de relation linéaire entre le résultat du TCA et la concentration plasmatique du dabigatran. Les réactifs du TCA actuellement disponibles sur le marché montrent des sensibilités variables au dabigatran. Chaque laboratoire doit donc être conscient de la sensibilité aux AOD du réactif qu'il utilise et doit définir ses propres seuils pour les résultats, qu'ils soient exprimés en termes de temps (seconde) ou de ratio.[80]

3-2-1-1-2-Temps de prothrombine et INR :

Le TP n'est pas un test fiable pour les patients traités par dabigatran, celui-ci pouvant engendrer de fausses élévations de l'INR. Il n'est pas recommandé de suivre les patients sous dabigatran par l'INR ou le TP.[81]

3-2-1-1-3-temps de thrombine (TT) :

Le temps de thrombine (TT) est simple à réaliser et disponible dans de nombreux laboratoires de routine. Il montre une excellente linéarité effet dose mais sa sensibilité est trop importante pour les concentrations thérapeutiques de dabigatran. De plus, pour des concentrations plasmatiques de dabigatran supérieures à 600 mg/ml, le TT dépasse régulièrement la durée de mesure du coagulomètre de par sa trop grande sensibilité. Le TT est donc utile comme test qualitatif pour détecter l'activité anticoagulante du dabigatran. En raison de sa grande sensibilité au dabigatran, un TT normal permet d'exclure la présence de dabigatran, information particulièrement utile avant un geste invasif.[82]

4-2-1-2 -Rivaroxaban et apixaban :

4-2-1-2 -1-Temps de céphaline avec activateur et temps de thrombine :

Le TCA est moins influencé que le TP par les agents anti-Xa, mais il existe une différence de sensibilité selon les réactifs disponibles sur le marché. Le rivaroxaban et l'apixaban n'influencent pas le TT.[83]

4-2-1-2-2-Temps de prothrombine :

Les différents réactifs de temps de prothrombine présentent une sensibilité différente au rivaroxaban et à l'apixaban. En ce qui concerne le rivaroxaban, l'ISTH recommande l'utilisation du TP pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation, mais rappelle que le TP ne permet pas la quantification des concentrations plasmatiques de rivaroxaban. De plus, celui-ci présente parfois une faible sensibilité suivant le réactif suggérant une grande variabilité inter-réactif, et une mauvaise concordance avec la LC-MS/MS. En ce qui concerne l'apixaban, le TP peut être tout à fait normal pour des gammes de concentration thérapeutiques et ne peut renseigner le clinicien que sur une prise éventuelle du traitement (si le réactif est suffisamment sensible) mais absolument pas sur la concentration plasmatique. Rappelons également que tout autre facteur susceptible d'influencer le TP risque de perturber le test et de mener à une interprétation erronée.[81], [84]

4-2-2-Tests d'hémostase spécifique des AOD :

4-2-2-1-Dabigatran :

4-2-2-1-1-Le test à l'écarine :

Est un test chromo génique basé sur l'utilisation de l'écarine, une protéase purifiée extraite du venin de la vipère *Echis carinatus*. L'écarine transforme la prothrombine en une forme intermédiaire de thrombine « meizothrombine ». D'activité coagulante modérée.[80]

La meizothrombine est inhibée par le dabigatran ce qui allonge le temps de coagulation de façon proportionnelle à la qualité du médicament anticoagulant.

ECT montre la linéarité entre la concentration plasmatique en dabigatran et l'élongation du temps de coagulation. Chose observée aussi pour des concentrations élevées en dabigatran (> 600 ng/ml).

L'ECT, étant un test simple, rapide et précis, représente un bon moyen de mesure quantitative. Mais, son utilisation reste limitée du fait de son incompatibilité avec les automates d'hémostase, et aussi parce qu'il est influencé par le fibrinogène et la prothrombine présents dans le plasma.[85]

4-2-2-1-2--Hemoclat® Thrombin Inhibitor (HTI) :

Permet de mesurer l'effet anticoagulant du dabigatran. Il mesure l'effet pharmacodynamique du dabigatran de manière sensible. Grâce à l'utilisation de standards pour le dabigatran, une droite de calibration peut être établie et la concentration plasmatique du dabigatran calculée à partir du temps de coagulation. Un déficit factoriel n'influence pas les résultats. Par contre, d'autres anticoagulants avec un effet antithrombine peuvent interférer avec la mesure. L'usage de ce test est recommandé par la Fédération Italienne des Centres de Thrombose (FCSA).[82]

4-2-2-1-3-Temps de thrombine diluée ou dTT :

Test fait sur le plasma dilué en présence d'un plasma normal, avec addition de quantités connues de thrombine. Cette dilution aide à réduire la sensibilité et la durée d'analyse. Une droite d'étalonnage est obtenue en réalisant un TT sur un PPP qui contient des concentrations croissantes de dabigatran.[86]

4-2-2-2-Rivaroxaban et apixaban :

4-2-2-2-1-Les tests chromo géniques anti-Xa :

Ces tests présentent l'avantage d'être moins sensibles aux conditions de collecte de l'échantillon et à la concentration en facteurs.[81]

Pour le rivaroxaban ou l'apixaban, on peut de la même façon mesurer la concentration via leur activité anti Xa. Il est nécessaire d'utiliser des calibrateurs spécifiques, Cette méthode de dosage présente une très bonne spécificité, une haute sensibilité et une réponse linéaire pour une large gamme de concentration. Sa bonne corrélation aux taux mesurés par LC-MS en fait le test le plus adapté actuellement pour la surveillance des patients sous anti Xa direct.[87]

5- Les interactions médicamenteuses des AOD :

Deux types d'interactions médicamenteuses peuvent se produire en cas de traitement anticoagulant.

5-1- interactions pharmacodynamiques sont définies par une modification de la réponse pharmacologique sans modification des concentrations plasmatiques des produits en cause.[71]

5-2-Les interactions pharmacocinétiques se traduisent par une modification des concentrations des médicaments. Elles sont liées aux voies d'élimination ou de métabolisation des molécules. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la P-gp ou du CYP3A4 sont concernés.[88]

_L'une des caractéristiques communes à tous les anticoagulants oraux directs est qu'ils sont substrats d'une protéine de transport nommée P- glycoprotéine (aussi appelée PGP).

La P- glycoprotéine est une protéine exprimée dans la membrane plasmique et qui fonctionne comme une pompe capable d'expulser des substrats. La P- glycoprotéine est principalement présente dans les cellules de l'intestin, des canalicules biliaires et des cellules rénales. Elle se trouve donc aux endroits clés de l'absorption et de l'élimination des médicaments).[68]

La P-gp joue un rôle fondamental dans la pharmacocinétique du dabigatran en limitant le passage digestif et, donc, la biodisponibilité à 7%.

Dans une moindre mesure, la P-gp digestive, mais aussi rénale et biliaire, affecte la pharmacocinétique du rivaroxaban et de l'apixaban. De nombreux médicaments substrats de ce transporteur peuvent en moduler l'activité.[71]

- **Les inhibiteurs de la P- glycoprotéine :**

Incluent certains anti arythmiques (quinidine, amiodarone), les inhibiteurs calciques de type non dihydropyridine (diltiazem, vérapamil), des antifongiques (kétoconazole, itraconazole), des anti- VIH (ritonavir, saquinavir,), des immunosuppresseurs (tacrolimus, cyclosporine)

-Pour le dabigatran, une réduction de la dose est recommandée en cas d'association avec ces molécules.

-Pour les xabans, il n'y a pas dans ce cas d'ajustement de dose à opérer. L'utilisation des AOD avec des inhibiteurs puissants de la P-gp peut induire une majoration des concentrations plasmatiques exposant au surdosage.

Les associations des AOD avec le kétoconazole par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone sont contre indiquées.[89]

- **Les inducteurs de la P-glycoprotéine :**

A l'inverse, l'administration d'un inducteur (tel que la rifampicine, le millepertuis) en concomitance, diminue la concentration plasmatique des AOD et doit être évité.[90]

Certains AOD -rivaroxaban et apixaban- partagent une excrétion via la pompe à efflux P-gp et un métabolisme hépatique médié par le CYP-3A4. Des précautions particulières sont à prendre en cas d'association empruntant les mêmes voies métaboliques.

- **Inhibiteurs du CYP3A4 :**

Les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole), certains macrolides (la clarithromycine, l'érythromycine et la télichromycine), les inhibiteurs de protéase, et plus particulièrement le ritonavir (quelle que soit la dose) et le nelfinavir sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de rivaroxaban et d'apixaban. Il n'est pas recommandé d'utiliser ces AOD avec les médicaments précités.[89]

- **Inducteurs du CYP3A4 :**

On observe une réduction de la concentration plasmatique du rivaroxaban et de l'apixaban lorsque des inducteurs du CYP450 sont aussi administrés (tel que rifampicine, phénytoïne carbamazépine, phénobarbital).[90]

En dehors des interactions pharmacocinétiques, il est clair que l'association des AOD avec d'autres anticoagulants, des inhibiteurs de plaquettes (aspirine, Clopidogrel, ticlodipine, Prasugrel, Ticagrelor, et autres), et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) augmente le risque de saignement. Il existe des données indiquant que le risque de saignement en association avec les agents antiplaquettaires augmente d'au moins 60 % (similaire à l'association avec les AVK).[77]

Tableau 9 : les interactions significatives avec les AOD.

| Recommandation | Inhibiteur CYP3A4/ P-gp ↑ AUQ | Inducteur CYP3A4 ↓ AUQ |
|--|--|---|
| | Puissants | Puissants |
| Interactions significatives avec les xabans | | |
| Rivaroxaban, apixaban, edoxaban | | |
| Association contre indiquée | <ul style="list-style-type: none"> • Antimécotyque isolée (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) • Inhibiteurs de protéines VIH (ritonavir) | <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicine • Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital • Millepertuis |
| | Puissants/modérés** | |
| Association à éviter | Clarithromycine | |
| Pas de recommandation claire | <ul style="list-style-type: none"> • Erythromycine • Amiodarone • Diltiazem | |
| Interactions significatives avec dabigatran* | | |
| Recommandations | Inhibiteurs P-gp ↑ AUC | Inducteurs P-gp ↓ AUC |
| Association contre indiquée | <ul style="list-style-type: none"> • Quinidine • Antimycotique azolés (kétoconazole, itraconazol) • Immunosupresseurs (Ciclosporine, tacrolimus) | |
| Association à éviter | <ul style="list-style-type: none"> • Amiodarone • Vérapamil • Ritonavir • Clarithromycine | <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicine • Phénytoïne • Carbamazépine • Millepertuis |

6- Les indications des AOD :**6-1- Les indications validées avec une Autorisation de Mise sur le Marché en France :**

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont commercialisés en France avec des autorisations de mise sur le marché pour :

- la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux lors d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou ;
- la prévention des embolies et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez des patients adultes présentant une fibrillation atriale (FA) non-valvulaire ;
- le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, et la prévention de leurs récurrences chez l'adulte. [91]

D'ailleurs, la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'indication pour un même anticoagulant et selon l'anticoagulant pour une même indication.[92]

Tableau 10 : Les indications des anticoagulants oraux directs selon la molécule et la posologie usuelle

| Indication AOD | Prévention des ETEV en chirurgie orthopédique majeure : | Prévention des AVC et ES chez des adultes atteints de FANV : | Traitement des TVP et des EP et prévention de leurs récurrences : |
|----------------|---|--|---|
| Dabigatran | 2 gélules de 110mg en seule prise, durant : -10jour : PTG -28-35 jours : PTH | 1 gélule de 150mg en 2prises au long cours | 2gélules de 150 mg en 2 prises après un traitement par anticoagulant par injectable pendant au moins 5 jours |
| Rivaroxaban | 1 comprimé de 10mg par jour pendant : -14 jours : PTG -35 jours : PTH | 1 comprimé de 20 mg par jour pendant 1an | 2 comprimés de 15 mg en 2 prises pendant les 3 premières semaines puis 1 comprimé de 20 mg par jour |
| Apixaban | 2 comprimés de 2,5 mg en 2 prises par jour pendant : 10 -14jours : PTG 32 -38 jours : PTH | 1 comprimé de 5 mg en 2 PRISES par jour au long court | Curatif : 2 comprimés de 5mg 2 prises les 7 premiers jours puis 5 mg (3-6mois) selon le risque de récurrence prévention de récurrence : 2,5 mg en 2 prises |

6-2-Les Nouvelles indications :

- Thromboses associées au cancer ;
- Prévention des événements athéro-thrombotiques.[93]

7-Les contre-indications communes des AOD :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Saignement évolutif cliniquement significatif ;
 - lésion ou maladie, dès lors qu'elle est considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur (ulcération gastro-intestinale en cours ou récente ; tumeurs malignes à haut risque de saignement ; lésion cérébrale ou rachidienne récente ; chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente ; hémorragie intracrânienne récente ; varices œsophagiennes connues ou suspectées ; malformations artério veineuses ; anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales) ;
 - Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (héparine non fractionnée [HNF], héparines de bas poids moléculaire [HBPM ; énoxaparine, daltéparine, etc.], dérivés de l'héparine [fondaparinux, etc.], anti coagulants oraux [warfarine, AOD, etc.]), sauf en cas de relais par AOD ou inversement, ou lors d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel ;
 - Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C1; [94]
 - Grossesse et allaitement à cause de passage des AOD dans le lait maternel, en plus des effets fœto toxiques ont été rapportés.[93]
- Insuffisance rénale sévère (Clcr <30 ml/min) sous dabigatran, Pour les xabans leurs utilisations sont déconseillées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Clcr < 15 ml/min). Selon Swissmedic, en cas de (Clcr15 à 29 ml/min) les trois xabans ne sont pas formellement contre-indiqués mais il est conseillé de les utiliser avec prudence.
- Patient moins de 18 ans.[92]

7-1-Contre-indications spécifiques au dabigatran (Pradaxa®) :

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ;
- Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone ;
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant ;
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie.[95]

7-2-Contre-indication spécifique au rivaroxaban (Xarelto®) et à l'apixaban (Eliquis®) :

- Insuffisance rénale terminale (Clairance de la Créatinine < 15 mL/min).[94]

8- Les Populations à risques :

8-1-Grossesse et allaitement :

Il est mentionné, pour l'apixaban (Eliquis®), que l'utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée et qu'une décision doit être prise concernant la poursuite de l'allaitement ou l'interruption/la suspension du traitement, et, pour le dabigatran (Pradaxa®), qu'il ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf nécessité absolue et que l'allaitement maternel doit être arrêté pendant le traitement, alors que le rivaroxaban est formellement contre indiqué.[95]

Donc, La découverte d'une grossesse chez une patiente traitée par AOD nécessite donc un relais pour une héparine de bas poids moléculaire, ainsi qu'une déclaration à la pharmacovigilance et au centre de référence sur les agents tératogènes.

8-2- Enfants :

Les enfants ayant été exclus des principales études validant les AOD, aucune donnée n'était disponible sur la sécurité de leur utilisation dans cette population. Les AOD sont donc actuellement contre-indiqués chez les patients de moins de 18 ans.[93]

8-3-Insuffisant hépatique :

Pour le dabigatran, le métabolisme hépatique est très partiel et correspond à une glucuro-conjugaison produisant des métabolites actifs et inactifs. L'insuffisance hépatique ne modifie pas de manière significative les propriétés pharmacocinétiques du dabigatran.

Pour le rivaroxaban, l'élimination hépatique partielle et l'accumulation hépatique observée chez l'insuffisant hépatique (Child-Pugh B) justifie une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Pour l'apixaban il existe une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique associant une coagulopathie et un risque hémorragique. Il est recommandé d'utiliser avec prudence l'apixaban pour les patients insuffisants hépatiques légers à modérés (Child-Pugh A et B). Aucune modification de posologie n'est proposée pour ces deux situations.[60]

Dans une étude récente, un quart des hémorragies a été observé chez des patients atteints d'hépatopathie recevant du rivaroxaban. Par conséquent, une maladie hépatique chez les patients recevant du rivaroxaban doit être considérée comme un facteur de risque de saignement.[96]

8-4-Patients insuffisants rénaux :

Le dabigatran est principalement (80) éliminé sous forme inchangée dans les urines. Par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition des patients au dabigatran est augmentée de 40 à 80 % chez le sujet insuffisant rénal léger et modéré, et de 140 % chez le sujet insuffisant rénal sévère. En pratique, pour le dabigatran, cette accumulation justifie une contre-indication en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [CrCL] inférieure à 30 mL/min). Pour les patients insuffisants rénaux modérés (CrCL comprise entre 30 et 50 mL/min), les doses prophylactiques de dabigatran sont réduites ainsi que les doses dans la fibrillation atriale.

L'élimination rénale sous forme active du rivaroxaban (33 %), de l'apixaban (25 %) et de l'édoxaban (50 %) est partielle, mais une accumulation peut être observée chez les patients insuffisants rénaux. En pratique, pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban ces données justifient une contre-indication en cas d'insuffisance rénale terminale (CrCL inférieure à 15 mL/min). Aucun ajustement de dose n'est recommandé en prévention des événements thromboemboliques veineux après une chirurgie orthopédique majeure pour l'apixaban et le rivaroxaban. Par contre, dans la fibrillation atriale, la dose est réduite selon différents schémas posologiques en cas d'insuffisance rénale. Enfin, dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, pour le rivaroxaban (seul disponible dans cette indication à ce jour) et l'édoxaban, la dose d'entretien doit être réduite en cas d'insuffisance rénale sévère.[97]

8-5-les personnes âgées :

L'utilisation des AOD est donc possible chez le sujet de plus de 75 ans, avec une surveillance accrue de la fonction rénale, et une éventuelle adaptation de dose avec l'âge pour le dabigatran et l'apixaban dans le cadre de la FANV.[93]

8-6-les poids extrêmes :

Le poids joue un rôle important dans la distribution des médicaments. Il faudrait donc modifier la posologie en cas de poids extrêmes (≤ 50 kg et ≥ 120 kg), mais aucune recommandation pour l'ajustement des posologies n'a encore vu le jour.[90]

9- La posologie des AOD :

9-1- dabigatran :

La dose de 150 mg (2fois/j) est recommandée. Celle de 110 mg (2fois/J) est préférée :

- _ Chez les sujets âgés ≥ 80 ans ;
- En cas d'interaction médicamenteuse ;
- En cas de haut risque hémorragique (HAS BLED ≥ 3) ;

– En cas d'IRC modérée (DFG 30-49 ml/min).

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité

9-2- Rivaroxaban :

La dose usuelle de 20 mg est diminuée à 15 mg en cas :

– de haut risque hémorragique (HAS BLED \geq 3)

_ d'IRC modérée DFG 30-49 ml/min

Il n'est pas recommandé en cas de clairance de la créatinine (ClCr) < 15 ml/min et doit être utilisé avec prudence si la ClCr est comprise entre 15 et 29 ml/min. Le rivaroxaban doit être pris avec des aliments pour optimiser sa biodisponibilité

9-3-Apixaban :

La dose est de 5 ou 10 mg/j en 2 prises quotidiennes et la plus faible posologie est indiquée en cas :

– d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ;

– ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids \leq 60 kg, âge \geq 80 ans, insuffisance rénale légère ou modérée.

Il n'est pas recommandé si ClCr < 15 ml/min. Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.[98]

10- La Surveillance des patients sous AOD :

Les AOD bénéficient d'un index thérapeutique plus large que les AVK, et ne nécessitent donc pas, contrairement à ces derniers, de surveillance de l'activité anticoagulante. De plus ils ne posent pas de problème de thrombopénie et la surveillance plaquettaire n'est donc pas indiquée.[93]

Cependant la surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement, à la recherche d'éventuels signes de saignement extériorisé ou de signes pouvant évoquer un saignement non extériorisé (asthénie, dyspnée, polypnée, pâleur, hypotension, tachycardie, céphalée ne cédant pas au traitement, malaise, chute brutale du taux d'hémoglobine, etc.).[42]

Néanmoins, une surveillance biologique peut s'avérer utile dans certaines situations d'urgence pour, par exemple, identifier la cause d'une hémorragie, programmer une intervention chirurgicale ou dans certains cas d'intoxications. De plus, l'évaluation de l'activité des anticoagulants peut être utile dans les situations de populations dans lesquelles il existe un risque d'accumulation comme les interactions médicamenteuses ou patients insuffisants rénaux modérés d'où la nécessité de la surveillance rénale obligatoire et même hépatique.[97]

10-1-La surveillance de la fonction rénale et hépatique :

La surveillance de la fonction rénale est indispensable compte tenu de l'élimination rénale plus ou moins importante des AOD. Cette surveillance doit être réalisée à l'aide du calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault. En effet, les études n'ont pas testé d'autres moyens d'évaluation de la fonction rénale. Les ajustements, précautions d'emploi et contre-indications doivent donc être évalués à l'aide de ce calcul. Elle doit être faite avant l'instauration du traitement, afin de respecter les contre-indications chez l'insuffisant rénal et à chaque suspicion clinique de modification de la fonction rénale ou devant tout évènement indésirable chez le malade, tous les 3 ou 4 mois chez les plus de 75 ans et au moins une fois par an. En cas de difficultés, le recours à des sites spécialisés comme www.gpr.com (Guide de Prescription & Rein) peut être d'une grande utilité.

La surveillance de la fonction hépatique est indispensable avant l'instauration du traitement et régulièrement en fonction des événements intercurrents.[86]

Tableau 11 : Précautions liées à l'insuffisance rénale dans l'utilisation des AOD.[86]

| Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|--|--|--|
| < 30 = contre-indication [30 - 50] = adaptation | < 15 = non recommandé [15 -30] = prudence [30 - 50] = adaptation | < 15 = non recommandé [15 -30] = adaptation |

Remarque : Le traitement est à réaliser en fonction des résultats de la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft-Gault (ml/min).

11- Les effets indésirables des AOD :

Un certain nombre d'effets indésirables sont recensés actuellement.

11-1-Un risque hémorragique important : Comme avec les autres anticoagulants, le risque hémorragique existe. Les saignements ont été fréquemment rapportés au cours des essais cliniques. Des saignements majeurs ou sévères peuvent ainsi survenir, menacer le pronostic vital, voire conduire à une issue fatale. Comme tous les anticoagulants, les nouveaux anticoagulants doivent donc être utilisés avec prudence chez les sujets présentant un risque hémorragique accru que de nombreuses situations sont susceptibles de majorer :

- un âge avancé ;
- une insuffisance rénale ;

- un poids corporel inférieur à 50 kg ;
- certaines associations médicamenteuses ;
- des pathologies ou interventions chirurgicales associées à un risque hémorragique particulier. Par rapport aux AVK, les AOD présenteraient moins de risque d'hémorragies cérébrales, mais un risque supérieur de saignements digestifs.

11-2-Des risques non hémorragiques : Indépendamment du risque hémorragique, d'autres effets indésirables ont été mis en évidence avec les AOD.

Des cas d'insuffisance rénale ont été observés avec le rivaroxaban et le dabigatran. Bien que la néphro-toxicité n'ait pu à ce jour être établie, le risque rénal est actuellement étroitement surveillé.

Des anomalies de la fonction hépatique ont été mises en évidence avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, avec des fréquences différentes diarrhées, nausées et douleurs abdominales : des nausées ont été fréquemment rapportées avec les trois AOD. Des diarrhées et des douleurs abdominales ont été observées avec le dabigatran.

Une augmentation du taux annuel d'infarctus du myocarde a été rapportée par une méta-analyse dans les groupes dabigatran par rapport à la warfarine.

Un prurit et des éruptions cutanées peuvent survenir avec le rivaroxaban tandis qu'ont été signalés de rares cas d'angioedèmes et de réactions anaphylactiques pour le dabigatran.[95]

12- Gestion des accidents hémorragiques :

Les AOD exposent, comme tous les anti-thrombotiques, à des complications hémorragiques, spontanées ou secondaires à un traumatisme, un surdosage ou une chirurgie urgente. Les essais pivots qui ont conduit à l'obtention des autorisations de mise sur le marché (AMM) ont montré que le risque d'hémorragie grave persistait avec les AOD. Le méta analyse des 4 essais randomisés menés chez des patients traités pour une FA a conclu que les AOD entraînaient autant d'hémorragies graves que les AVK.[99]

La prise en charge de risque hémorragique est en pleine évolution. Celle-ci s'est longtemps limitée au traitement symptomatique de l'hémorragie, associé en cas d'hémorragie grave à l'administration de concentrés de complexe prothrombinique, activé ou non, bien que leur efficacité soit mal établie. L'arsenal thérapeutique s'élargit avec l'arrivée des antidotes.

12-1-cas particulier : La neutralisation de l'effet du dabigatran :

Leur neutralisation peut se faire selon quatre méthodes :

- L'idarucizumab est l'antidote spécifique du dabigatran. Il présente des similarités structurales avec la thrombine. Il se lie spécifiquement au dabigatran avec une très forte affinité, approximativement 300 fois plus grande que l'affinité du dabigatran pour la thrombine et il neutralise ainsi ses effets anticoagulants. Sa demi-vie d'élimination initiale est estimée à 45 min, principalement sous forme inchangée dans les urines. D'après les études chez le volontaire sain, l'idarucizumab est bien toléré et n'est pas immunogène après une administration unique. La dose recommandée d'idarucizumab est de 5 g (2 x 2,5 g/50 ml) sans ajustement lié à l'âge, à la concentration plasmatique du dabigatran, ni à la fonction rénale ou hépatique. Cet antidote n'a ni contre-indication ni interaction médicamenteuse rapportée.
- En l'absence d'antidote spécifique disponible, l'administration de concentré de complexes prothrombiniques CCP est recommandée.
- En cas d'hémorragie massive sous dabigatran, une hémodialyse peut être indiquée. Cependant, la place de la dialyse n'est à ce jour pas clairement établie dans la gestion des hémorragies et des gestes invasifs urgents. La disponibilité de l'idarucizumab réduit encore la place potentielle de cette stratégie.
- Le charbon activé est proposé pour limiter l'absorption digestive du dabigatran. A ce jour, il est fait mention de l'utilisation du charbon activé dans de rares cas cliniques d'intoxications volontaires.

Les agents hémostatiques exposent à un risque thrombotique potentiel, non évalué dans ces situations spécifiques. Ce risque peut dépendre de la nature des agents et de la posologie. [101]

Remarque : -Concernant les AOD, plusieurs sous-études pivots montrent que le pronostic des patients présentant une hémorragie intracrânienne n'est pas plus mauvais dans le groupe des patients traités par AOD que dans les groupes traités par AVK.[101]

-En chirurgie orale, les études indiquent que les AOD n'entraînent pas un risque hémorragique plus important que l'héparine ou les AVK. Cependant, ces études sont faites, d'une part, sur des patients sélectionnés qui ne reflètent pas la population générale et, d'autre part, elles relèvent les événements hémorragiques spontanés et non pas les hémorragies post-chirurgicales. [102]

-L'administration de l'antidote ou de CCP doit reposer sur une stratégie intégrante : la mesure de la concentration du dabigatran ou une estimation de la concentration résiduelle reposant sur le délai de dernière prise (DDP) et/ou la clairance de créatinine (ClCr) calculée par la formule de Cockcroft et Gault. [101]

IV-CHAPITRE 4 : NACO et AVK

1-Comparaison des propriétés essentielles des AVK et des AOD :

Les anticoagulants oraux directs (AOD) et les antagonistes de la vitamine K (AVK) sont deux classes d'anticoagulants couramment utilisées. Bien que ces deux classes partagent le même but thérapeutique, il existe des différences significatives dans leurs caractéristiques clés. Dans ce chapitre, nous explorerons ces différences pour mieux comprendre les propriétés distinctives des AVK et des AOD.

1-1-Propriétés pharmacologiques :

1-1-1-Pharmacodynamie :

Il existe deux classes de médicaments anticoagulants : les AVK (warfarine, fluindione, acénocoumarol) et les AOD (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban). Bien qu'ils aient le même objectif, leur mode d'action diffère.

Les AVK agissent de manière indirecte en inhibant la régénération de la vitamine K, ce qui entraîne une diminution de la synthèse de plusieurs facteurs de la coagulation. L'effet anticoagulant des AVK peut persister plusieurs jours après l'arrêt du traitement.[60]

Les AVK inhibent également deux facteurs antithrombotiques naturels, la protéine C et la protéine S, qui sont dépendants de la vitamine K. [69]

Cependant les AOD agissent de manière directe en inhibant spécifiquement deux facteurs de coagulation, la thrombine ou le facteur Stuart activé.[60]

En termes d'avantages, les IDT et les IDXa ont une action directe et leur effet est immédiat et suit de près les concentrations plasmatiques. De plus, l'effet anticoagulant diminue rapidement après l'arrêt de l'administration des nouveaux anticoagulants.[103]

En termes d'inconvénients, les AOD ont un effet anticoagulant plus court que les AVK, ce qui peut être un inconvénient pour certaines situations cliniques.[60]

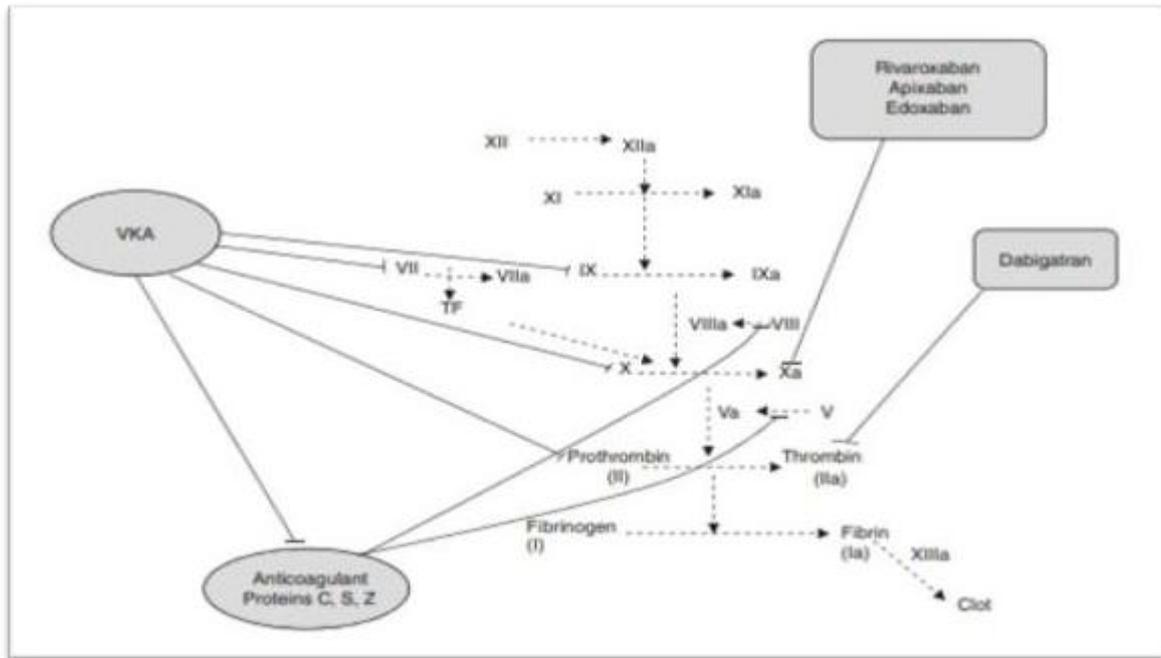


Figure 13 : Point d'action des anticoagulants oraux dans la cascade de coagulation.[104]

1-1-2-Pharmacocinétique :[60]

Les AVK sont hautement lipophiles, ce qui signifie qu'ils se lient fortement aux protéines plasmatiques et sont métabolisés par le foie. Les cytochromes P450 2C9 et 1A2 jouent un rôle important dans leur biotransformation. Les demi-vies des trois molécules AVK (warfarine, acénocoumarol, fluindione) sont très variables, allant de 8 à 40 heures.

En revanche, les AOD se caractérisent par une pharmacocinétique dépendante de transporteurs et un métabolisme hépatique sous l'action des cytochromes P450 pour certains d'entre eux. Les AOD sont éliminés sous forme active ou sous forme mixte de métabolites.

En outre, contrairement aux AVK, les AOD ont un délai d'action plus court, une variabilité pharmacocinétique moindre et une durée d'action plus prévisible. Cela signifie que les AOD ne nécessitent pas de surveillance régulière de la coagulation sanguine comme c'est le cas avec les AVK.

Enfin, en termes d'élimination, les AOD sont éliminés par des transporteurs et des cytochromes P450, tandis que l'élimination des AVK se fait exclusivement par voie hépatique. La différence dans les caractéristiques pharmacocinétiques entre les deux classes de médicaments peut avoir un impact important sur leur efficacité et leur sécurité d'utilisation.

Tableau 12 : Principales caractéristiques pharmacologiques des AOD et des AVK.[105]

| Médicament | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | AVK |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Cible pharmacologique | Facteur IIa | Facteur Xa | Facteur Xa | VKORC |
| Biodisponibilité | 6.5% | 80-100% | 50% | 100% |
| Fixation aux protéines Plasmatique | 35% | 95% | 87% | 97% |
| Demi-vie | 7-17h | 7-11h | 8-15h | 8-45h |
| Temps maximal D'action | 1,5-3h | 2-4h | 0,5-2h | 2-6h |
| Métabolisme | CYP2C9, CYP1A2 | CYP3A4/3A5, CYP2J2 | CYP3A4/3A5 | CYP2C9, CYP1A2 |
| Elimination | Métabolique majeur et rénal | Biliaire et rénal, métabolites | 25% rénal forme active | Métabolique majeur et rénal |

1-1-3-Interaction médicamenteuse et alimentaire :

Les interactions médicamenteuses existent avec les AOD et les AVK, ainsi qu'avec tous les médicaments pris par voie orale et métabolisés au niveau hépatique, mais elles peuvent varier selon les isoenzymes des cytochromes impliqués.[69]

Les AVK sont en effet associés à un grand nombre d'interactions médicamenteuses, avec plus de 70 interactions répertoriées dans le guide des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Ces interactions peuvent être liées à des phénomènes d'induction ou d'inhibition enzymatiques CYP2P9, des modifications de la fixation aux protéines plasmatiques ou des perturbations du métabolisme de la vitamine K. [60]

En comparaison les interactions médicamenteuses avec les AOD semblent moins importantes, il peut y avoir des interactions cliniquement significatives avec certains médicaments inducteurs ou suppresseurs de la P-glycoprotéine, qui affecte l'absorption du dabigatran et du rivaroxaban, ainsi qu'avec certains médicaments inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, qui métabolise le rivaroxaban et l'apixaban.[103]

Lors de l'instauration d'un traitement par AVK, il est important de prendre en compte l'alimentation. L'apport régulier en vitamine K par l'alimentation doit être maintenu afin de ne pas compromettre l'effet anticoagulant des AVK mais aucune modification de ce type n'est attendue avec les AOD.[60]

1-1-4-Suivi biologique :

Le suivi biologique des AVK se fait par l'INR, qui mesure le temps de coagulation du plasma.[60]

Les anticoagulants oraux directs qui ont une pharmacocinétique et une pharmacodynamique prévisibles et ne nécessitent pas de surveillance systématique de la coagulation ou d'ajustements de dose. Ces avantages pourraient réduire la mauvaise observance du traitement et les coûts de soins de santé. Cependant, les AOD sont plus coûteux et la surveillance en laboratoire peut être nécessaire dans certaines situations, telles que les urgences hémostatiques, l'insuffisance rénale, une intervention chirurgicale imminente ou l'administration de médicaments en interaction.[106]

Les nouvelles molécules anticoagulantes ont complexifié l'interprétation des tests d'hémostase de routine. En fait, ces médicaments perturbent presque tous les tests biologiques, y compris le temps de prothrombine est donc l'INR et le temps de céphaline activée, qui sont allongés. Cependant, ces tests ne sont pas fiables pour évaluer l'activité anticoagulante réelle de ces médicaments et l'allongement significatif de ces tests (plus de quatre à cinq fois le contrôle) peut indiquer un surdosage.[103]

De ce fait les AOD, nécessitant des tests spécifiques pour leur dosage. Il n'y a pas de valeur cible pour adapter ces traitements, mais les gammes d'utilisation de ces tests sont utiles pour dépister les surdosages. La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse est une alternative intéressante pour réaliser un suivi biologique car elle est plus sensible et spécifique. Seuls les résultats obtenus avec cette technique sont corrélés avec les événements thrombotiques ou hémorragiques.[60]

Les AOD nécessitent ainsi une prise quotidienne rigoureuse pour être efficaces. Les patients doivent donc être conscients de l'importance de leur traitement et des risques associés à l'oubli d'une seule dose.[107]

1-1-5-Le polymorphisme génétique :[60]

Le polymorphisme des gènes CYP2C9 et VKORC1 joue un rôle important dans la variabilité des AVK, expliquant près de 60% de cette variabilité. Grâce à un génotype, il est possible d'adapter les traitements selon des algorithmes disponibles sur le web. Pour les AOD, la variabilité d'origine génétique est actuellement en cours de recherche, mais des variations alléliques du transporteur p-gp pourraient modifier leur pharmacocinétique. De plus, le polymorphisme de la carboxyestérase 1 (CES1) a été associé à une sous-exposition au dabigatran et à une fréquence moindre d'événements hémorragiques.

1-1-6-L'antidote :

Certaines situations telles que des hémorragies majeures, des interventions chirurgicales imminentes ou des intoxications, des antidotes sont nécessaires pour neutraliser les effets des médicaments anticoagulants.[60]

Pour les médicaments AVK, les deux types d'antidotes sont disponibles. La vitamine K est l'antidote spécifique, mais elle ne possède pas d'effet immédiat et son utilisation est limitée aux surdosages sans risques hémorragiques graves. Pour les événements hémorragiques graves, on utilisera des concentrés de complexe prothrombinique associés à la vitamine K. [60]

Des cas de surdosage aux nouveaux anticoagulants oraux IDT et IDXa ont été signalés, entraînant parfois des hémorragies graves, voire fatales, en particulier chez les patients âgés et fragiles ayant une fonction rénale altérée. Cependant, le dabigatran est le seul qui possède un antidote, qui est l'idrucizumab.

Néanmoins, dans certains cas moins graves, l'arrêt du traitement peut suffire pour inverser l'effet anticoagulant.[108]

1-1-7-Le coût des anticoagulants : AVK vs AOD :

Une étude publiée en 2020 dans le Journal of Medical Economics a comparé les coûts de traitement des patients atteints de fibrillation auriculaire en Europe, traités avec des antivitamines K (AVK) et des anticoagulants oraux directs (AOD), dans six pays européens. Les résultats ont montré que le coût annuel moyen du traitement par AOD était plus élevé que celui par AVK dans tous les pays, avec des différences allant de 13% en France à 59% en Allemagne. Les coûts directs médicaux étaient plus élevés pour les AOD que pour les AVK dans tous les pays, tandis que les coûts indirects liés à la perte de productivité étaient plus élevés pour les AVK que pour les AOD dans tous les pays.[109]

En général, les AOD sont plus chers que les AVK, mais ils peuvent être associés à une réduction des coûts de soins de santé à long terme en raison de leur efficacité supérieure et de leur capacité à réduire les complications hémorragiques.[110]

1-1-8-Populations à risque :

1-1-8-1-Les patients insuffisants rénaux :

Chez les patients insuffisants rénaux, l'altération de la fonction rénale peut modifier la pharmacocinétique des AVK en augmentant leur fraction libre, nécessitant une adaptation des traitements et de la surveillance biologique.[60]

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont efficaces et sûrs pour les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (MVTE) et de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV). Pour la FANV, les patients ayant une clairance inférieure à 50 ml/min ont un risque réduit d'AVC et d'embolies systémiques et de saignement majeur avec les AOD par rapport à la warfarine. En ce qui concerne la MVTE, il n'y a pas de différence significative de risque de récurrence ou de saignement majeur chez les patients ayant une clairance inférieure ou égale à 50 ml/min. Toutefois, l'adaptation de la dose était prévue pour la FANV en cas d'insuffisance rénale mais pas pour la MVTE.[93]

Cependant les AOD sont contre indiqués chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ; car les données pharmacocinétiques en situation d'insuffisance rénale sévère sont inconnues, ce qui peut augmenter le risque de complications avec ces médicaments.[107]

1-1-8-2-Les insuffisants hépatiques :

Les AVK, sont métabolisés exclusivement par le foie et peuvent être toxiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.[60]

Par conséquent, ils sont formellement contre-indiqués chez ces patients.[57]

Toutefois, le dabigatran est principalement métabolisé par glucuroconjugaison, ce qui signifie qu'il n'est pas significativement affecté par l'insuffisance hépatique.

Le rivaroxaban est partiellement éliminé par le foie, et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il est contre-indiqué en raison d'une accumulation hépatique observée.

En revanche, l'utilisation de l'apixaban doit être effectuée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, tandis qu'elle est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique associée à une coagulopathie et un risque hémorragique.[60]

1-1-8-3-Les patients âgés :

Chez les patients âgés souffrant de maladie veineuse thromboembolique, un traitement par AOD serait plus bénéfique qu'un traitement par AVK. Les AOD peuvent être utilisés chez les patients de plus de 75 ans, mais avec une surveillance accrue de la fonction rénale et une éventuelle adaptation de dose pour le dabigatran et l'apixaban en cas de fibrillation atriale non valvulaire.[93]

1-1-8-4-Interventions chirurgicales :[106]

Les anticoagulants oraux directs ont une courte demi-vie, ce qui permet de les arrêter jusqu'à 24 heures avant une intervention chirurgicale chez les patients ayant une fonction rénale normale par rapport aux patients recevant des AVK. Cela offre un avantage en cas d'intervention chirurgicale relativement urgente. Après la chirurgie, l'anticoagulation peut être reprise une fois que l'hémostase normale est rétablie, sans nécessiter de pontage anticoagulant parentéral.

Tableau 13 : Principales caractéristiques des anticoagulants oraux :[111]

| Caractéristiques | AVK | AOD |
|-----------------------------------|--|---|
| Classes d'anticoagulants | - dérivés coumariniques | - inhibiteurs directs du facteur Xa |
| | - acénocoumarol, warfarine | - rivaroxaban, apixaban, edoxaban (non commercialisé) |
| | - dérivé de l'indanedione :fluindione | - inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran |
| Efficacité et usage | - Efficacité démontrée et usage Ancien | - Efficacité démontrée et usage plus récent que les AVK |
| Interactions médicamenteuses | - Nombreuses interactions médicamenteuses et Alimentaires | - Interactions médicamenteuses moins nombreuses qu'avec les AVK |
| Mesure du degré d'anticoagulation | - Mesure du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR - Avantage : possibilité du suivi - Inconvénient : nécessité d'un suivi en pratique courante | - Aucun moyen de mesurer le degré d'anticoagulation - Avantage : suivi non nécessaire en pratique courante ; - Inconvénient : impossibilité d'un suivi, malgré un questionnement sur la possible variabilité du degré d'anticoagulation en raison des variations de leurs concentrations plasmatiques |
| Ajustement de la dose | - Ajustement de la dose baséesur l'INR cible | - Dose fixe. |
| Modalités de Prescription | - Modalités de prescription communes aux AVK (INR cible) | - Modalités de prescription différentes selon l'AOD (profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents : ½ vie, élimination rénale, biodisponibilité, etc.) |
| Agents d'antagonisation | - Agents d'antagonisation de l'effet anticoagulant : vitamineK et concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) | - Agent de neutralisation de l'effet anticoagulant : idarucizumab spécifique au dabigatran ; aucun pour les inhibiteurs directs du facteur Xa |
| Demi-vie | - acénocoumarol: 8 h; fluindione; 31 h; warfarine: 35 à 45 h | - apixaban : 8 à 15 h ; dabigatran ; 12 à 14 h ; edoxaban : 8 à 10 h ; rivaroxaban : 9 à 13 h |
| Risques | - Les interactions médicamenteuses et alimentaires induisent une variabilité du niveau d'anticoagulation -Les AVK et les AOD exposent à un risque d'hémorragie potentiellement grave, corolaire de l'anticoagulation. | |

2- Comment passer d'un AVK à un AOD (et inversement) ?

Les raisons les plus courantes pour lesquelles les cliniciens et/ou les patients peuvent préférer passer de la warfarine à un AOD incluent une commodité accrue (absence de nécessité de surveillance en laboratoire), des propriétés pharmacologiques plus favorables des AOD par rapport à la warfarine (absence d'interactions alimentaires, moins d'interactions médicamenteuses).[112]

Il n'y a aucun argument pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un AOD et inversement.

Lorsque le remplacement d'un AVK par un AOD est décidé, la première prise de l'anticoagulant non AVK est possible sans délai lorsque l'INR est < 2 pour l'apixaban et le dabigatran, < 3 pour le rivaroxaban.[111]

En 2017, la recommandation la plus sûre pour la transition des nouveaux anticoagulants vers la warfarine était d'adopter la stratégie bien connue consistant à interrompre l'AOD, initier un anticoagulant parentéral, et procéder au chevauchement typique (traitement de pontage) des anticoagulants parentéraux à la warfarine pendant au moins 5 jours jusqu'à ce qu'une valeur d'INR thérapeutique soit atteinte pendant 2 jours consécutifs. Cette stratégie devrait être préférée pour les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et de TVP.

Cependant, une transition incorrecte des AOD à un AVK sans l'utilisation d'un anticoagulant parentéral en tant qu'agent de "pontage" a été associée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral cardioembolique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

3- À qui prescrire les AOD plutôt que les AVK (et inversement) ?

Les AVK avec une demi-vie longue restent préférables dans certains cas particuliers tels que la valvulopathie rhumatismale ou la présence d'une prothèse valvulaire mécanique. Le choix entre AVK et AOD est actuellement limité à la fibrillation auriculaire non valvulaire.

Une étude a montré que le dabigatran, un AOD, était moins efficace que les AVK dans la prévention des événements thrombotiques chez les patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire mécanique aortique ou mitral. Cela est dû au fait que le dabigatran ne peut pas prévenir l'activation de la coagulation sur les surfaces artificielles en raison de son mode d'inhibition exclusif du facteur II. Bien qu'aucune étude n'ait été entreprise avec les anti-Xa oraux, on sait déjà que le fondaparinux (anti-Xa IV) est associé à plus de thromboses de cathéter dans le syndrome coronarien aigu comparativement au traitement de référence.[98]

Un patient bien équilibré par une AVK poursuit son traitement sans qu'on envisage de lui substituer l'un ou l'autre des nouveaux anticoagulants oraux directs, d'autant que la période de substitution est toujours à risque malgré les précautions prises. En revanche, les AOD sont plus adaptés pour les patients qui ont des difficultés à maintenir l'INR dans la zone cible, ceux

pour qui les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, ceux qui ont des difficultés à suivre la surveillance de l'INR et ceux qui ne peuvent pas adapter leur posologie à l'INR.[69]

Cependant, la place exacte des AOD pour les patients à risque hémorragique élevé et ceux qui voyagent reste à déterminer en raison de l'absence de nécessité de contrôle de l'INR.[60]

Lorsqu'un traitement anticoagulant est nécessaire pour une fibrillation auriculaire non valvulaire, les AOD sont recommandés en première intention en raison de leur bénéfice clinique net supérieur, bien que les AVK soient toujours considérés comme l'anticoagulant de référence par la Haute Autorité de Santé.[98]

4- Efficacité clinique des AOD vs AVK :

Cette analyse comparative examine l'utilisation des AOD et AVK chez les patients atteints de différentes pathologies, notamment la fibrillation auriculaire et la maladie veineuse thromboembolique.

4-1-Maladie veineuse thrombo-embolique :[69]

4-1-1-Le dabigatran :

Les résultats de l'essai RE-COVER I et II ont montré que le dabigatran est aussi efficace que la warfarine dans la prévention de la récurrence, mais avec un risque légèrement plus faible de saignements sévères. Cependant, il y a eu un effet indésirable entraînant l'arrêt du traitement dans 9% des cas sous dabigatran contre 6,8% sous warfarine.

4-1-2-Le rivaroxaban :

Dans l'étude EINSTEIN-DVT, le rivaroxaban s'est avéré non-inférieur à l'énoxaparine suivie d'antivitamine K pour prévenir la récurrence d'embolie pulmonaire. Dans une autre étude, le rivaroxaban a montré une efficacité similaire à l'énoxaparine suivie d'antivitamine K pour prévenir les récurrences de thrombose veineuse proximale et d'embolie pulmonaire. Les événements hémorragiques étaient similaires dans les deux groupes de traitement.

4-1-3-L'apixaban :

L'efficacité et la sécurité de l'apixaban ont été évaluées dans l'étude ARISTOTLE, qui a comparé l'apixaban à la warfarine. L'étude a montré que l'apixaban était non inférieur et même supérieur à la warfarine en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques, avec un risque de survenue de 1,27 % par an pour l'apixaban contre 1,60 % pour la warfarine. De plus, l'apixaban a montré une réduction significative des hémorragies majeures et intracrâniennes par rapport à la warfarine, ainsi qu'une réduction de la mortalité globale.

En conclusion, La plupart des méta-analyses ont conclu que les nouveaux anticoagulants oraux étaient plus efficaces que la warfarine pour réduire le risque d'accidents vasculaires cérébraux, d'embolies systémiques, de mortalité toutes causes et d'hémorragies intracrâniennes, mais avec un risque plus élevé de saignements gastro-intestinaux. Cependant, une méta-analyse a conclu que les nouveaux anticoagulants oraux n'étaient pas supérieurs à la warfarine en prévention secondaire d'AVC ou d'AIT.

4-2-MVTE en chirurgie orthopédique :

Les anticoagulants oraux directs sont aussi efficaces que les antivitamines K pour prévenir les récurrences de thrombo-embolie en chirurgie orthopédique. De plus, ils présentent une réduction significative de 39% et 66% du risque d'hémorragies graves et d'hémorragies cérébrales, respectivement.[93]

4-3-Fibrillation auriculaire non valvulaire :[106]

4-3-1-Le dabigatran :

L'étude RE-LY a montré que la dose la plus faible de dabigatran (110 mg bid) était non inférieure à la warfarine pour prévenir l'AVC ou l'embolie systémique, tandis que la dose la plus élevée (150 mg bid) était supérieure, avec un taux d'AVC hémorragique significativement inférieur pour les deux doses de dabigatran.

4-3-2-Le rivaroxaban :

L'étude ROCKET FA a montré que le rivaroxaban était non inférieur à la warfarine pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux et les embolies systémiques.

4-3-3-L'apixaban :

L'étude de ARISTOTLE a montré que l'apixaban a significativement réduit le risque d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique, avec une réduction significative des accidents vasculaires cérébraux ou hémorragiques et du risque de décès toutes causes confondues.

Les taux de saignements majeurs et non majeurs cliniquement pertinents étaient significativement inférieurs avec l'apixaban et similaires entre le rivaroxaban et la warfarine. Les saignements intracrâniens étaient significativement plus faibles qu'avec la warfarine pour les trois médicaments, tandis que les saignements gastro-intestinaux étaient plus fréquents avec 150 mg bid dabigatran et 20 mg od rivaroxaban, mais similaires pour les autres doses de dabigatran et d'apixaban. Les taux d'hémorragies mettant la vie en danger étaient inférieurs avec les doses de dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, tandis que les taux d'hémorragies mortelles étaient inférieurs avec le rivaroxaban et l'apixaban par rapport à la warfarine.

En conclusion, les AOD ont des profils d'efficacité et d'innocuité plus favorables chez les patients atteints de fibrillation auriculaire que la warfarine.[113]

Tableau 14 : Avantages des différents AOD par rapport aux AVK dans la FA.[107]

| | AVC et ES | Hémorragie intracrânienne | Hémorragie Majeur | Mortalité Globale |
|-------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|
| Apixaban | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Dabigatran 110 Mg | = | ↓ | ↓ | = |
| Dabigatran 150 Mg | ↓ | ↓ | = | = |
| Rivaroxaban | Données non disponibles | ↓ | = | = |

4-4-LES THROMBOSES SPLANCHNIQUES :[93]

Les données disponibles sur l'utilisation des AOD dans les thromboses splanchniques sont encourageantes, mais seul un essai prospectif a comparé le rivaroxaban à la warfarine et n'a pas trouvé de différence significative entre les deux.

4-5-LA Thrombophlébite Cérébrale :[93]

Dans le cas de la thrombophlébite cérébrale, l'étude pilote RE SPECT a montré que le dabigatran à la dose de 150 mg deux fois par jour était aussi efficace et bien toléré que la warfarine.

4-6-Syndrome coronarien aigu :

L'étude RE-LY a montré une augmentation significative du nombre de syndromes coronariens aigus chez les patients prenant du dabigatran par rapport à ceux prenant de la warfarine, avec un risque relatif de 1,38. Deux méta-analyses ultérieures ont également trouvé des résultats similaires, mais l'augmentation du risque absolu d'événement sous dabigatran était faible. Il est possible que ces résultats reflètent l'efficacité bien établie de la warfarine dans la prévention du syndrome coronarien aigu, qui manquerait au dabigatran. À l'inverse, le rivaroxaban a été associé à un effet protecteur contre le risque d'événement coronarien aigu.[107]

4-7-Risque de saignement gastro-intestinal :

Les AOD ont été associés à une augmentation du risque de saignement gastro-intestinal par rapport à la warfarine. Cette augmentation a été observée avec le rivaroxaban dans l'étude Rocket-AF et avec le dabigatran à la dose de 150 mg dans l'étude RE-LY. Cependant, il n'est pas clair si cette augmentation du risque est due à une toxicité spécifique des AOD sur le tractus digestif ou à l'intensité de leur effet anticoagulant. En outre, la fréquence des symptômes dyspeptiques a été plus élevée sous dabigatran que sous warfarine.[107]

En conclusion, Les trois nouveaux anticoagulants constituent une alternative aux AVK en prenant des précautions d'emploi, tout particulièrement pour le dabigatran qui est d'élimination essentiellement rénale et dont le dossier est le moins convaincant.[69]

V-CHAPITRE 5 : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS AOD EN MEDECINE DENTAIRE

1- L'anamnèse :

1-1-Générale :

| | | |
|-------------|------------|----------------------|
| -Nom | -Prénom | -L'âge |
| -Sexe | -L'adresse | -Numéro de téléphone |
| -profession | | |

1-2-Médicale :

L'anamnèse médicale conditionne toute la prise en charge du patient. Elle permet de diminuer les risques médicaux lors des traitements. Elle doit évaluer les risques allergiques, infectieux ou hémorragiques et les risques de complications possibles dues au stress, aux pathologies existantes actuelles ou anciennes et aux interactions médicamenteuses. [114]

Un historique médical complet contient la date et les résultats du dernier examen médical et les détails concernant la dernière hospitalisation. [114]

Il faut noter le nom exact, la fréquence et le dosage des médicaments pris par le patient. Il est indispensable de savoir depuis quand le patient consomme ses médicaments et tout éventuel effet secondaire ressenti. [114]

Une anamnèse complète permet d'établir une liste des habitudes telles que fumer, boire de l'alcool et l'usage de drogues.[114]

Remarques : -Le questionnaire médical doit être daté et signé par le patient.

-Les données d'alerte, c'est-à-dire les facteurs de risque, relevées lors de l'établissement du questionnaire médical doivent être notées en début de dossier et si nécessaire, il faut inscrire ces données d'alerte sur les fiches de progression de traitement.

-L'anamnèse médicale doit être actualisée régulièrement.[114]

1-2-1-Mise en évidence de trouble hémorragique :

| Les antécédents personnels et familiaux | |
|---|---|
| Antécédents per/post chirurgical | Antécédents non chirurgical |
| -Saignement lors des interventions : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adénoïdectomie ; ▪ Amygdalectomie ; ▪ Extraction dentaire ; ▪ Résection apicale ; ▪ Chirurgie parodontale ; ▪ Ablation d'un kyste... -Transfusion sanguine per ou postopératoire. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Accouchement hémorragique ; ▪ Ménorragie ; ▪ Ecchymose faciale ; ▪ Pétéchies ; ▪ Hématome ; ▪ Saignement prolongé après une plaie banale ou une ponction veineuse ; ou après le broyage ; ▪ Epistaxis bilatérales, et récidivantes ; ▪ Gingivorragie. ▪ Saignement survenant dès la petite enfance ou plus tardive. ▪ Saignements répétés. |

| Recherche d'une pathologie | Prise de médicaments |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hépatique (cirrhose, hépatite fulminante, stéatose hépatique aiguë de la grossesse...) ; ▪ Rénale ; ▪ Hématologique (maladie de Von Willebrand (VWD), hémophilies...) ; ▪ HTA mal contrôlée ; ▪ Les malformations artério-veineuses ; ▪ Carence en vitamine K ; ▪ Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ; ▪ Immunitaire ; ▪ Digestive (malnutrition/malabsorption). | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les nouveaux anticoagulants oraux directs ; ▪ AINS ; ▪ AIS ; ▪ Anti agrégants plaquettaire : <ul style="list-style-type: none"> ✚ Aspirine ; ✚ Clopidogrel ; ✚ Anti GPIIb/IIIa. |

1-2-3-Facteurs de risques hémorragiques :

- Sujet de plus de 75 ans ;
- Sujet de poids < 50 kg ;
- Fonction rénale qui doit être systématiquement évaluée avant la mise en route du traitement et pendant son suivi ;
- Habitudes du patient influant sur la cicatrisation (tabac, alcool, activité physique...) ;
- Hypertension artérielle ;
- Maladie cérébrovasculaire ;
- Cardiopathie sévère ;
- Anémie ;
- Comédication concomitante (AINS, AIS, anti agrégants plaquettaire) ;
- Les antécédents d'une hémorragie majeure.[115]

1-3-Anamnèse odontologique :

L'anamnèse odontologique relate l'ensemble des traitements qui ont été effectués chez le patient avant sa venue. La date du dernier contrôle dentaire, des dernières radiographies et tout ce qui concerne la santé bucco-dentaire et les symptômes doivent être consignés. Un bon historique rend compte des habitudes d'hygiène bucco-dentaire et des para-fonctions. [114]

2- Examen clinique :

L'examen clinique complet comprend l'examen extra-oral, examen intra-oral et les examens complémentaires :

2-1-Examen extra-orale :

Pendant l'échange avec le patient, le chirurgien-dentiste peut observer des détails physiques du patient comme la présence d'ecchymoses, d'hématomes, ou de pétéchies qui peuvent faire penser à l'existence de troubles de la crase sanguine.

Les défauts de l'hémostase primaire se caractérisent par des hémorragies cutanéomuqueuses importantes.

Les défauts de la coagulation se manifestent plutôt par de grandes ecchymoses, des hématomes musculaires et des hémarthroses.

Certains troubles de l'hémostase acquis impliquent à la fois les facteurs de l'hémostase primaire et de l'hémostase secondaire : les symptômes cliniques sont alors multiples. [116]

2-2-Examen intra-orale :

Examen de l'ensemble de la cavité buccale, non seulement la denture mais surtout toutes les parties molles de la cavité buccale doivent être minutieusement examinées : la muqueuse des lèvres, joues, vestibules, du palais, de la langue et du plancher de bouche, ainsi que les sites de cicatrisation d'une éventuelle intervention chirurgicale. [116]

L'examen du parodonte occupe une place primordiale dans l'examen intra-oral. En effet la gencive qui présente les signes de l'inflammation : couleur rouge vif, hypertrophie, saignement provoqué au contact voire spontané et douleur peut compliquer l'hémostase post-opératoire. De même une mauvaise hygiène buccodentaire et la présence de tartre favorisent le saignement per et postopératoires. C'est pourquoi il est recommandé de faire une séance de prophylaxie avec un détartrage et remise en état parodontale avant tout acte chirurgical, d'autant plus s'il existe un risque hémorragique important.

2-3-Examens complémentaires :

L'examen clinique est complété par des examens qui vont permettre d'établir un diagnostic et un plan de traitement.

Dans les examens complémentaires, la radiographie va permettre d'évaluer la complexité de l'acte à réaliser et par conséquent la quantité de saignement. Elle permet aussi la détection des foyers infectieux et des pathologies osseuses et d'avoir un élément de preuve légale de l'état du patient au début de sa prise en charge.[114]

Les tests biologiques explorant les différentes étapes de l'hémostase et de la coagulation permettent au praticien, seul ou en collaboration avec le médecin traitant ou l'hématologue, de mettre en évidence une éventuelle anomalie de la crase sanguine. (Voir le chapitre I)

3- L'évaluation du risque hémorragique :

Une extraction dentaire provoque la rupture du ligament alvéolo-dentaire, à l'origine d'un saignement. Plus une extraction dentaire est complexe, plus le risque hémorragique augmente. La complication la plus redoutée de la prise d'un traitement par anticoagulants est le saignement. Les mesures à prendre dépendent d'une part du risque hémorragique, différent pour chaque patient, selon la difficulté de l'extraction dentaire, l'âge du patient, son état de santé, et le traitement médicamenteux suivi ; et d'autre part du risque thromboembolique auquel la diminution ou l'arrêt d'un traitement antithrombotique oral exposerait le patient. Donc il est primordial avant tout geste chirurgical d'évaluer le risque hémorragique qui consiste avant tout sur l'interrogatoire médical et l'examen clinique pré opératoire. L'évaluation de risque hémorragique repose sur trois éléments essentiels qui sont :

- Patient ;
- Traitement en cours ;
- L'acte à réaliser

3-1-selon le patient :

(C'est déjà mentionné dans le chapitre 3)

La chirurgie buccale est rapportée comme ne comportant aucun risque hémorragique cliniquement important et/ou permettant une hémostase locale adéquate. Cette conception est en contradiction avec les hospitalisations d'urgence et avec la nécessité de transfusions sanguines à la suite d'actes dentaires rapportés dans la littérature.

L'étendue de la plaie chirurgicale est liée au risque de saignement post-opératoire. Généralement, les opérations impliquant l'extraction de quatre éléments dentaires ou plus et le positionnement de trois implants endo-osseux ou plus sont considérées comme à haut risque. Par conséquent, l'extraction d'un maximum de trois dents et la pose d'un maximum de deux implants sont considérées comme des interventions à faible risque.

Il a récemment été mis en évidence que l'extraction de dents pluri-radiculés expose à un risque hémorragique plus important, et donc dans le cas de dents pluri-radiculés, le nombre de dents pouvant être extraites en une séance doivent être réduites.[96]

3-2-Selon le traitement :

Le risque hémorragique est présent quotidiennement dans la pratique de la chirurgie dentaire en raison de la nature des actes pratiqués et de l'état de santé des patients. Les antithrombotiques sont largement prescrits, en cardiologie par exemple, et entraînent une augmentation du risque hémorragique chez le patient. Cependant l'interruption du traitement expose à un risque de complications thromboemboliques. Notons par ailleurs que la gravité d'une thrombose reste supérieure à celle d'une hémorragie buccale. Donc une analyse risques/bénéfices doit être faite. L'évaluation du risque hémorragique incombe au chirurgien-dentiste tandis que l'évaluation du risque thrombotique est du ressort du médecin prescripteur. C'est pourquoi un contact préalable peut être nécessaire dans les gestes à risque hémorragique élevé. La prise d'antithrombotiques ne doit pas occulter les autres facteurs susceptibles d'aggraver le risque de saignement péri-opératoire. L'évaluation préopératoire permet au praticien de s'assurer que le patient ne présente pas d'anomalie de l'hémostase (quelle que soit constitutionnelle ou acquise) ou que la prise d'antithrombotiques ne soit pas associée à une comorbidité telle qu'une insuffisance hépatique, rénale ou un diabète. Le praticien doit s'assurer de la bonne compliance du patient vis à vis de son traitement antithrombotique et que celui-ci ne présente pas de signe clinique et/ou biologique d'un éventuel surdosage. Le patient indiquera lors de l'interrogatoire au praticien ses médicaments, leurs posologies, l'indication du traitement ainsi que le suivi biologique et la valeur des derniers examens biologiques connus. L'interrogatoire médical et l'examen clinique doivent être structurés. De nombreuses études ont montré qu'un interrogatoire non-structuré est prédictif d'un sur-risque hémorragique chirurgical. [117], [118]

L'intérêt de ces anticoagulants réside dans l'absence de contrôles réguliers de l'INR afin d'adapter la dose médicamenteuse. En revanche, l'absence d'information sur l'effet anticoagulant du médicament expose à un risque de sous-dosage, source d'inefficacité, ou de surdosage entraînant un risque hémorragique. En cas d'hémorragie non grave, il n'y a pas lieu de neutraliser le dabigatran, quelle que soit leur concentration. [101], [119]

Les accidents hémorragiques représentent la principale complication des traitements anticoagulants, Les recommandations pour la pratique clinique HAS/GEHT 2008 concernant les accidents des AVK ont défini les hémorragies graves : « Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- Nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne et intraspinal, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave. ». Leur gestion a été bien codifiée par le GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire). Il convient en premier lieu d'évaluer la gravité de l'hémorragie. Dans la mesure du possible, il est nécessaire d'obtenir l'heure et la dose de la dernière prise d'anticoagulant, d'évaluer la fonction rénale et d'effectuer un

dosage spécifique de l'AOD. Un traitement symptomatique doit être instauré en première intention (remplissage, hémostase, transfusion), en l'absence d'atteinte d'un organe critique. Dans ce dernier cas, ou en cas d'inefficacité du geste hémostatique et d'activité anti-Xa spécifique, une neutralisation de l'antithrombotique sera indiquée. À l'heure actuelle, seul le dabigatran possède un antidote, l'idarucizumab. Pour ce qui est des « xaban », l'andexanet alfa, un antidote des anti-Xa directs et indirects, a récemment été approuvé par la Food and Drug Administration.[101], [102], [119]

3-3-selon l'acte :

Il existe peu de données dans la littérature évaluant le risque hémorragique en cas d'extraction dentaire chez un patient sous AOD. Aucune surveillance biologique liée au métabolisme et à la pharmacocinétique et dynamique de ces médicaments n'est requise. Par conséquent l'évaluation s'établira uniquement en fonction du risque hémorragique de l'intervention. Par exemple, l'implant dentaire unitaire est un acte à faible risque hémorragique, mais s'il doit être réalisé sur plusieurs sites ou associé à des greffes pré-implantaires ou gingivales, il devient alors un acte invasif à risque hémorragique élevé. Donc Les risques de nature hémorragique liés aux implants dentaires sont variés et complexes selon la situation clinique. Les précautions à prendre diffèrent suivant la situation du patient et le risque hémorragique. Certains cas imposeront une interdiction formelle de chirurgie. La possibilité ou non de réaliser le geste chirurgical dépendra de l'état médical du patient.[118]

Il est avant tout nécessaire de distinguer les gestes à haut risque hémorragique de ceux à faible risque hémorragique ainsi que la famille d'antithrombotiques. La Société Française de Chirurgie Orale, en collaboration avec la Société Française de Cardiologie et le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire ont élaboré des recommandations en 2015 pour la gestion péri-opératoire des patients traités par AOD en chirurgie orale : [102], [120]

- En cas de chirurgie à risque hémorragique faible (actes mineurs de 1 à 3 extractions, le risque est similaire à celui provoqué par un AVK avec un INR compris entre 2 et 3), il est recommandé de poursuivre les AOD, aucun arrêt ou modification de traitement n'est réalisé. Il est cependant conseillé de ne pas intervenir au moment du pic plasmatique du médicament, en programmant l'intervention loin de la dernière prise médicamenteuse, idéalement juste avant la prise suivante qui correspond à un état de concentration résiduelle pour le patient ;
- En cas de chirurgie à risque hémorragique élevé, l'avis de médecin prescripteur permettra de déterminer le risque thrombotique. Lorsque ce dernier est faible, l'interruption de l'AOD est indiquée, en tenant compte aussi de l'heure et de la posologie de la dernière prise ainsi que de la fonction rénale. En pratique, il est recommandé les arrêter la veille de l'intervention et de le reprendre dans les 24 heures suivant l'intervention ;
- En cas de chirurgie à risque hémorragique élevé chez un patient présentant un risque thrombotique élevé, le traitement pourra être interrompu plus précocement et être relayé par une héparine mais cette prise en charge doit rester exceptionnelle, les AOD ne devant classiquement pas être relayés.

Tableau 15 : Stratification du risque hémorragique en fonction du type de chirurgie et mesures préventives.[121]

| Types de chirurgie et actes invasifs | Mesures préventives des complications hémorragiques |
|--|---|
| Actes sans risque hémorragique | |
| Chirurgies pour lesquelles une hémorragie extériorisée est facilement contrôlable par une hémostase chirurgicale conventionnelle | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Avulsion simple ; • Avulsion multiple dans un même quadrant ; • Chirurgie endodontique, périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (Lésion<3mm) ; • Chirurgie muco-gingivale (hors greffe gingivale avec prélèvement palatin) ; • Chirurgie pré-orthodontique d'une dent enclavée ou incluse ; • Implant unitaire ; • Dégagement d'implant(s) (pilier de cicatrisation) ; • Biopsie-exérèse muqueuse orale (≤3cm) | <ul style="list-style-type: none"> • Mesure d'hygiène bucco-dentaire et détartrage ; • Hémostase chirurgicale conventionnelle ; • Acide tranexamique. |
| Chirurgie et actes invasifs à risque hémorragique élevé | |
| Chirurgies pour les quelles des pertes sanguines significatives et/ou transfusions plaquettaire sont rapportées dans la littérature, intervention d'une durée opératoire >1heure, interventions critiques par leurs localisations (sinus maxillaire, plancher buccal) et/ou difficilement contrôlables par une hémostase chirurgicale conventionnelle. | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Avulsions multiples dans plusieurs quadrants ; • Avulsion de dent(s) incluse(s) ; • Implants multiples dans plusieurs quadrants ; • Elévation de sinus (voie crestale, voie latérale) ; • Greffes osseuses d'apposition (en onlay) ; • Greffe osseuse particulaire et régénération osseuse guidée ; • Chirurgie des tissus mous (lithiase salivaire) ; • Chirurgie endodontique, périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion>3cm) ; • Fermeture d'une communication bucco-sinusienne ; • Exérèse des pseudotumeurs et tumeurs | <ul style="list-style-type: none"> • Même mesure préventive que pour une chirurgie à risque hémorragique faible à modéré ; • Médicaments dérivés du sang à base de fibrinogène et thrombine humains ; • Electrocoagulation mono et bipolaire ; • Privilégier les chirurgies mini-invasives (flapless et chirurgie implantaire guidée, abord du sinus par voie crestale...) • Imagerie 3D préopératoire (sinus, région symphysaire) en cas de pose d'implant. |

| | |
|---|--|
| bénignes de la muqueuse buccale (>1cm). | |
| Gestes déconseillés | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Bloc du nerf alvéolaire inférieur : déconseillé ; • Greffe autologue : déconseillée en raison d'un site de prélèvement supplémentaire, privilégié <p>Les greffons hétérologues et synthétiques.</p> | |
| Gestes contre-indiqués | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tous les gestes contre-indiqués en cas de risque d'endocardite infectieuse associé ; • Tous les gestes présentant un risque hémorragique dans le cas où le plateau technique à disposition du chirurgien est insuffisant ; • Bloc du nerf alvéolaire inférieur bilatéral : risque d'hématome latéropharyngé bilatéral et de dyspnée ; • Prélèvement symphysaire : risque d'hématome du plancher buccal et de dyspnée ; • Greffe gingivale avec prélèvement palatin : risque de lésion de l'artère palatine. | |

4- Doit en arrêter le traitement pour un acte dentaire ?

Les données actuelles recensées dans la littérature ne permettent d'établir, en Odontostomatologie, que certaines précautions de bon sens, en particulier vis à vis du Dabigatran et du Rivaroxaban. Dans la littérature nous trouverons que le risque hémorragique per et post opératoire dépend de : l'importance de l'acte chirurgical et la doses des AOD.[122]

Quelle que soit la molécule et sa posologie, il est important de noter que la prescription d'AINS, qui potentialise l'effet anticoagulant des AOD, est fortement déconseillée.[122]

4-1- Les précautions selon chaque molécule :

4-1-1- Pour les patients sous Dabigatran :

Arrêt du traitement en cas de risque hémorragique faible :

- 24 heures avant l'intervention si la clairance en créatine (Cl Cr) est supérieure à 50 mg / ml ;
- 48 heures avant l'intervention si (30 < Cl Cr < 50 mg/mm) ;
- 2 à 5 jours avant l'intervention si Cl Cr < 30 mg / ml.

Dans tous les cas, la reprise du traitement s'effectue 48 heures après l'intervention.

Arrêt du traitement en cas de risque hémorragique élevé :

- de 2 à 4 jours avant l'intervention si Cl Cr > 50 mg / ml ;
- 4 jours avant l'intervention si (30 < Cl Cr 50 mg / ml) ;
- plus de 5 jours avant l'intervention si Cl Cr < 30 mg / ml.

Généralement la reprise du traitement s'effectue 2 ou 3 jours après l'intervention.[122]



Figure 15 : Conduite à tenir avec l’Apixaban (D’après Ward et coll, 2013)

4-2- Les précautions prescrites dans les autres disciplines :

Pour approfondir les connaissances afin de permettre une meilleure prise en charge des patients traités sous AOD, une analyse pluridisciplinaire a été réalisé afin d’établir des règles simples et précises.[123]

Ainsi d’après la Société Française d’Anesthésie et de Réanimation (SFAR), lors d’une situation d’urgence chez un patient traité sous AOD, un dosage est réalisé avant toute intervention.[124]

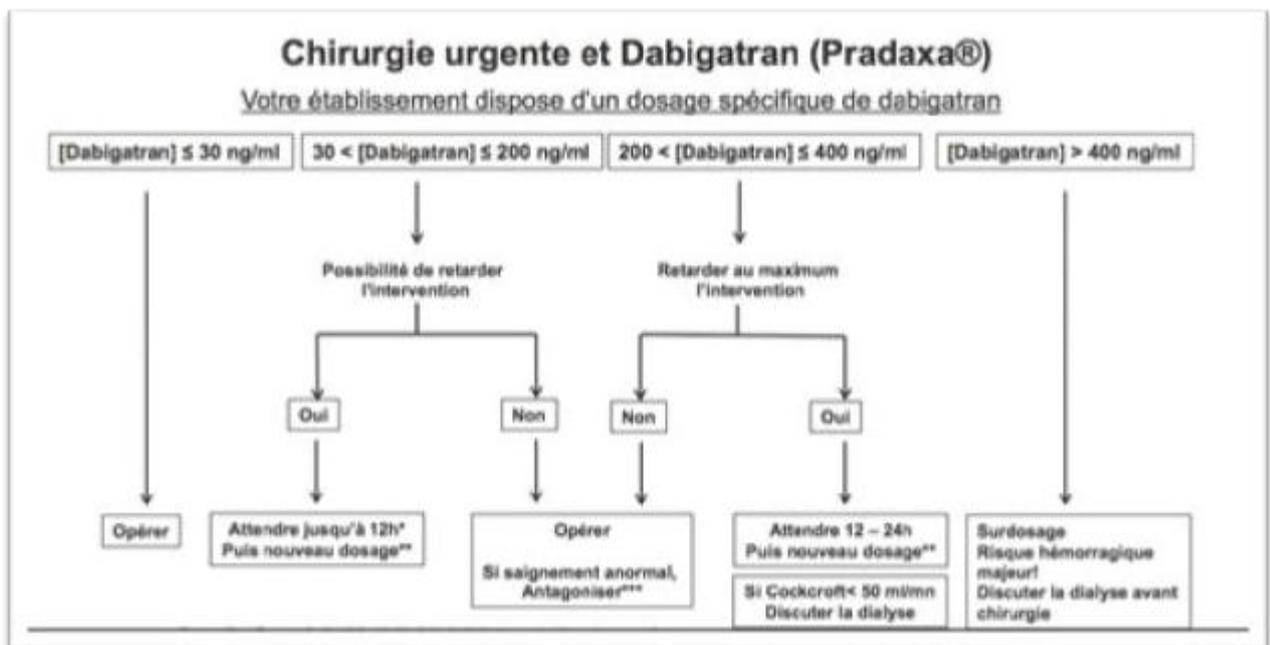


Figure 16 : choix thérapeutique adapté aux concentrations en Dabigatran (D’après G.Pernod et coll 2013)

La formule de Cockcroft permet d’estimer, de façon rapide et fiable, la clairance de la créatinine à partir du poids, de l’âge et de la concentration en créatinine.

La valeur seuil à ne pas dépasser pour une intervention immédiate est de 30 mg/ml.

Au-delà l’intervention doit être retardée si cela est possible.[125]

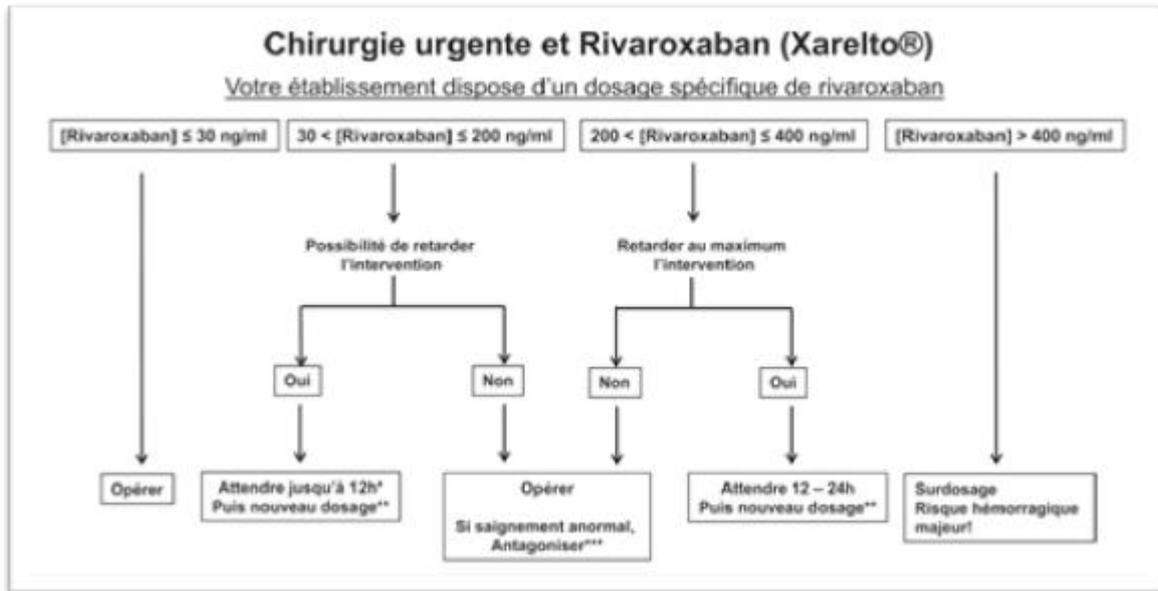


Figure 17 : choix thérapeutique adapté aux concentrations en Rivaroxaban

La valeur seuil à ne pas dépasser pour une intervention immédiate est identique à celle du Dabigatran. Cette valeur seuil témoigne d'une activité anti Xa quasi indétectable et donc d'une concentration résiduelle en Rivaroxaban très faible.[124]

Ainsi pour notre discipline le dosage en Dabigatran ou Rivaroxaban ne devra pas excéder les 30 mg/ ml. [125]

On constate qu'il n'y a, à ce jour, pas d'arbre décisionnel pour les concentrations en Apixaban. Il n'existe pas encore de valeur seuil. Cependant d'après UWHealth, la conduite à tenir dépend du risque de saignement lié à l'acte thérapeutique et de la fonction rénale. Le niveau de preuve est Classe IIb, niveau C en février 2013, c'est à dire que les données disponibles sont insuffisantes pour justifier une recommandation mais qu'elles s'appuient sur une ou plusieurs méta-analyse de cohortes ou d'études cas contrôle. [122], [126]

5- Protocole opératoire proprement dit :

5-1-Note importante : Proposition de mise en place du protocole d'arrêt ou de substitution du traitement en collaboration avec le médecin prescripteur :

Cette proposition est valable pour des patients traités sous Dabigatran ou Rivaroxaban. Elle s'appuie sur les recommandations établies par la SFAR et les recherches bibliographiques concernant l'odontostomatologie

L'arrêt du traitement entre 2 ou 4 jours dépend de l'acte à effectuer et relève d'une décision collégiale avec le médecin spécialiste sachant évaluer le risque thrombotique du patient.[122]

Lorsque le risque de thrombose du patient est trop élevé et qu'un arrêt de traitement est impossible un relais héparinique peut être mis en place.[122]

Les patients traités par Apixaban ne bénéficient pas d'étude approfondie en matière de dosage. Les seules indications peuvent être ainsi résumées :

Tableau 16 : Conduite à tenir pour les patients traités par Apixaban

| Fonction rénale (scr) | Risque hémorragique faible | Risque hémorragique élevé |
|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <1,5 mg /dl | Arrêt 24h avant l'intervention | Arrêt 48h avant l'intervention |
| ≥ 1,5 mg/dl | Arrêt 48h avant l'intervention | Arrêt 72h avant l'intervention |

Les valeurs normales pour la fonction rénale sont de 0.7 à 1.3 mg/ml et un peu moins pour les femmes. Une valeur supérieure à 1.5 mg/ml signe une déficience rénale, d'où une durée d'arrêt supérieur.[126]

Les enjeux d'une prise en charge de patient traité sous AOD en chirurgie orale sont élevés. L'équipe thérapeutique doit trouver un juste équilibre entre le risque d'hémorragie et de thrombose. Il y a eu les mêmes débats concernant les traitements par AVK. A l'origine, il était préconisé d'arrêter le traitement AVK lors de chirurgie. La conduite à tenir a été modifiée suite au nombre très important d'accident thrombotique pouvant entraîner la mort ou de nombreuses séquelles. Face à cet écueil, il ne faut pas non plus négliger le risque hémorragique car contrairement aux AVK, il n'existe pas pour le moment d'agent antagoniste spécifique. [122]

5-2-Protocole préopératoire de prise en charge des patients sous AOD :

5-2-1-Type d'anesthésie :

Pour réduire la fréquence et la taille des hématomes, on doit injecter lentement de petites quantités d'anesthésique : il faut donc avoir recours à plusieurs points d'injection pour avoir la quantité suffisante d'anesthésique. L'anesthésie locale peut se faire dans la région para apicale (vestibulaire, linguale ou palatine) intra-septale ou intra-ligamentaire. Il est également préférable d'utiliser des aiguilles ayant un diamètre maximal de 27 Gauge ou de 0.40 mm. L'éventuel hématome consécutif à l'anesthésie a peu d'incidence clinique : gêne ou légères douleurs, éventuellement trismus et/ou retard de cicatrisation.[127]

Remarque : Seule l'anesthésie loco-régionale, à l'épine de Spix est déconseillée.

Pour prévenir le risque d'hématome pharyngé pouvant obstruer les voies aériennes. Toutefois, on ne retrouve dans la littérature aucun cas d'accident hémorragique chez des patients sous anticoagulants lors d'une anesthésie tronculaire. Théoriquement, l'anesthésie tronculaire peut être utilisée uniquement en cas d'échec, ou d'impossibilité de réaliser une anesthésie locale.

Concernant les anesthésies générales, elles sont déconseillées en raison du risque élevé d'hémorragie et d'hématome per et/ou post-opératoire car la sonde, lors de l'intubation, peut provoquer un traumatisme et un saignement. Pour une intervention de chirurgie orale, l'anesthésie générale doit être envisagée uniquement en cas d'échec ou d'impossibilité de réaliser une anesthésie locale ou une anesthésie loco-régionale.[128]

On utilisera donc des anesthésies locales qui seront faites lentement, avec des vasoconstricteurs car ils jouent un rôle important dans le contrôle de l'hémorragie peropératoire. Sauf pour toutes les contre-indications interdisant les vasoconstricteurs : diabète non équilibré, os irradié, phéochromocytome, asthme cortico-dépendant. Toutes les anesthésies locales sont autorisées par rapport au risque hémorragique : para-apicale, intra-septale, et intra-ligamentaire. Par contre l'intra-septale et l'intra-ligamentaire sont déconseillées en chirurgie orale.

Cependant une controverse persiste concernant l'utilisation de vasoconstricteurs comme moyen d'hémostase en chirurgie. En effet, la SFCO précise que suite à une anesthésie avec vasoconstricteur, une vasodilatation par hyperhémie réactive se produit. La concentration en vasoconstricteurs sur le site opératoire diminue dans le temps. Cela va provoquer un phénomène rebond. Le flux sanguin atteint progressivement un flux supérieur à la normale par réaction β adrénergique. Ce phénomène est lié à l'hypoxie locale des tissus et à l'acidose provoquée par la vasoconstriction prolongée. Pour certains, l'utilisation de vasoconstricteurs peut masquer une future hémorragie.[129], [130]

Pour d'autres, l'utilisation de vasoconstricteurs permet de diminuer le saignement pendant le temps opératoire et par le fait de diminuer la perte de facteurs de coagulation et favoriser leur concentration. De plus la vasoconstriction diminue le flux sanguin et évite donc le phénomène de dilution qui est un des facteurs de limitation de la coagulation.[127]

5-2-2-Chirurgie :

Le temps opératoire doit être réalisé de telle manière que le temps de saignement soit le plus court et le moins abondant possible. C'est pourquoi l'expérience du chirurgien est importante pour la réalisation d'actes sur des patients à risque hémorragique. [127]

L'acte chirurgical doit être réalisé de manière la plus atraumatique possible. Le chirurgien devra trouver le juste milieu entre une incision la plus petite possible et une visibilité suffisante. Les incisions doivent être franches et les muqueuses ne doivent pas être dilacérées. Eviter le plus possible les décollements surtout du périoste. Privilégier les séparations de racines pour diminuer le risque de fractures de la table alvéolaire ou d'un apex...

Un geste franc efficace et rapide est nécessaire.

5-2-3-Révision tissulaire et osseuse :

Un curetage alvéolaire, éliminant tous les débris osseux ou dentaires, ainsi qu'une régularisation de crête, doivent être méticuleusement réalisés. Il en va de même pour les tissus mous entourant la zone chirurgicale. Les tissus dilacérés ou de granulation doivent être retirés afin d'avoir des marges propres et saines qui faciliteront la cicatrisation.[127]

5-2-3-1-Pose d'hémostatiques locaux :

Une hémostase locale performante doit être systématiquement mise en place. La technique d'hémostase idéale doit créer un pansement provisoire étanche, biocompatible, résorbable, ne favorisant pas l'inflammation ou l'infection, résistant à l'action fibrinolytique de la salive et à

l'épreuve de l'activité microbiologique de la flore buccale, et aux microtraumatismes provoqués par les fonctions (mastication, déglutition, phonation). Ce pansement doit remplacer le caillot sanguin ou lui redonner son efficacité. Pour être totalement fiable, il doit posséder une résistance suffisante pour s'opposer à la pression sanguine existant dans le vaisseau lésé.[128]

Aucun protocole spécifique aux AOD n'a encore vu le jour. La SFCO prévoit donc pour l'instant d'utiliser le protocole d'hémostase locale mis au point pour les patients sous AVK, adapté aux propriétés pharmacologique des nouveaux anticoagulants, lors de chirurgie en odontologie.[131]

Ces hémostatiques locaux apportent plusieurs aides à l'hémostase locale :

- Une approche mécanique.
- L'apport d'agents pro coagulants.
- L'utilisation d'agents résorbables évite de retoucher la plaie quelques jours après.

La pose d'hémostatiques locaux consiste à mettre en place un matériau hémostatique résorbable dans l'alvéole, tels que le collagène natif (Pangen®, Biocollagène®...), l'oxycellulose (Surgicel®, Curacel®...), la gélatine (Gelfoam®, Curaspon®...). Ces produits doivent être mis en place dans l'alvéole sans être trop condensés et sans faire un dôme dépassant la gencive, ce qui donnerait un effet drain.[132]

5-2-3-2- Produits d'origine animale

❖ Collagène

Ce sont des dispositifs médicaux, stériles, résorbables, composés de collagène, extraits à partir de derme ou de tendons d'Achille d'origine bovine, puis purifiés et séchés. Ils se présentent sous forme de poudre (Avitene®) ; compresses ou éponges (Avitene® plaque, Avitene Ultrafoam® éponge, Pangen® compresse), systèmes d'application adaptés aux procédures endoscopiques (Endoavitene®).

❖ Gélatine et thrombine bovine :

Ce sont des dispositifs médicaux stériles, résorbables, composés de gélatine obtenue par hydrolyse partielle de collagène d'origine animale (principalement de porc). Ils sont composés de gélatine seule présentée sous forme de poudre (Spongostan®) ; éponges (Spongostan®, Gelita tampon®) ; gels liquides en seringue (Surgiflo®). Un dispositif associe la gélatine bovine et la thrombine bovine sous forme de gel liquide présenté en seringue (Flo Seal®).

❖ Collagène, fibrinogène et thrombine

Il est présenté sous forme d'une éponge médicamenteuse (Tachosil®). Il s'agit d'une matrice de collagène imbibée de fibrinogène et de thrombine humains stabilisés par l'albumine. Il est cependant utilisé qu'en chirurgie vasculaire.

5-2-3-3- Produits d'origine végétale :

❖ Alginate

Ce sont des dispositifs médicaux stériles, non résorbables, composés d'alginate, polysaccharides naturels provenant d'algues brunes (de certaines espèces de laminaires). Ils se présentent sous forme de compresses et de mèches stériles. L'Algosteril® est le seul alginate indiqué comme éponge chirurgicale.

❖ Cellulose

Ce sont des dispositifs médicaux stériles, résorbables, composés de cellulose, polysaccharide extrait du bois, transformés en fibre par extrusion puis tissés. Ces dispositifs se présentent sous forme de compresses de cellulose oxydée régénérée (Surgicel®).[133]

5-2-4 -Sutures :

La suture des berges gingivales doit être réalisée par des points unitaires. Ces points sont préconisés par rapport à un surjet. En effet, le surjet présente l'inconvénient d'être déstabilisé dans son ensemble si une de ses insertions lâche.

Quand la taille de l'alvéole est petite les points en « o » suffisent. Pour les alvéoles plus importantes des points en « X » ou en « U » peuvent être réalisés.

Le fil utilisé doit être non résorbable ou lentement résorbable. En effet, nous avons vu que le tissu présent dans l'alvéole jusqu'au 8^{ème} jour est très hémorragique. Les fils doivent donc rester en place pour éviter une hémorragie à retardement.

Le diamètre du fil choisi a son importance. Il ne doit pas être trop fin, ce qui aurait un effet tranchant, et pas trop épais ce qui aurait un effet traumatique. On préconise un 3/0.

5-2-5-Compression locale :

Une compression locale immédiate en post-opératoire, doit être effectuée, à l'aide d'une compresse, imbibée ou non d'acide tranexamique, pendant 20 minutes (temps nécessaire à la formation du caillot). C'est un moyen mécanique qui favorise le ralentissement du flux sanguin et donc la stase du sang au niveau de la brèche.

5-2-6-Le froid :

L'utilisation d'agent thermique tel que le froid induit au niveau vasculaire une vasoconstriction, une augmentation de la pression artérielle et une hémococoncentration à l'origine de l'hyperviscosité sanguine. Le spasme lié au froid montre, dans une étude menée au Royaume-Uni en 1994, un taux de fibrinogène et de facteur VII activé accru. Le froid activerait donc le facteur VII et donc la coagulation par la voie extrinsèque.

C'est pour cette raison que les laboratoires d'analyse préconisent la conservation des

prélèvements à température ambiante et pas dans un milieu réfrigéré, ce qui ferait diminuer le TQ. Cela est un paramètre important dans le contrôle biologique quotidien des AVK mais aussi d'autres anticoagulants.

Le froid permet donc l'activation de l'hémostase. La poche de froid appliquée en postopératoire a un effet non seulement anti-inflammatoire mais aussi hémostatique.[134]

5-2-7- Hémostase locale complémentaire :

Dans les cas où l'hémostase paraît difficile, soit pour un risque hémorragique important soit par échec de la méthode précédente : d'autres recours sont possibles.

5-2-7-1-Les colles :

L'utilisation d'agents chimiques comme les colles biologiques est recommandée en cas de risque hémorragique important prévisible d'emblée ou en cas d'échec du protocole hémostatique préalablement mis en place. Ces colles agissent en fermant hermétiquement la zone lésée et en y apportant des agents procoagulants. Il existe des produits d'origine humaine ou synthétique.

a-Colles biologiques :

Ces médicaments sont obtenus par fractionnement du plasma humain, et ont le statut particulier de médicament dérivé du sang MDS. Ils sont à base de fibrinogène et de thrombine humains. Ils sont utilisés sous forme liquide. Ils sont également décrits sous le terme « colle de fibrine » dans la littérature. Ils contiennent principalement des protéines plasmatiques coagulables d'origine humaines. Il s'agit de l'aprotinine bovine (Tissucol Kit®, Beriplast®) et de l'acide tranexamique (Quixil®) [127]

Attention ces produits ne sont délivrés qu'en pharmacie hospitalière et nécessitent donc une prise en charge hospitalière (en externe ou en hospitalisation). [131]

b-Colles d'origine synthétique :

- Aldéhydes ;
- Cyanoacrylates ;
- Polyéthylène glycol.[133]

5-2-7-2- Les gouttières :

Les gouttières sont des aides mécaniques de l'hémostase. Sans doute l'une des plus anciennes méthodes d'hémostase par compression. Cette technique consiste à mettre en place les gouttières tout de suite après la réalisation de l'hémostase locale, afin d'exercer une pression sur la plaie. Elles devront être portées en permanence jusqu'au 4ème-6ème jours après l'intervention. A partir du 5ème jour et en l'absence d'hémorragie le port de la gouttière sera limité au repas et jusqu'à la cicatrisation complète. [135]

Ces gouttières ont l'avantage de protéger le caillot et empêche également la formation d'un caillot hypertrophique. Malheureusement leur efficacité reste limitée car il persiste souvent une suffusion hémorragique. La persistance d'une suffusion hémorragique suffit à bloquer partiellement le processus de cicatrisation de la paroi vasculaire.[128]

5-3-Protocole post opératoire :

5-3-1- Conseils

Une des premières recommandations à apporter au patient est de faire attention de ne pas se mordre jusqu'à la levée de l'anesthésie. Il est essentiel qu'il comprenne l'importance de maintien de la pression sur la compresse laissée en place par le praticien pendant vingt minutes après le geste. Le patient ne devra pas traumatiser le caillot sanguin en formation. C'est pourquoi durant les premiers jours, il ne devra pas cracher, ne pas passer la langue sur le site d'extraction, ne pas fumer car la nicotine est un vasoconstricteur, privilégier une alimentation mixée pas trop chaud, dormir latéte surélevée, utiliser une brosse à dent souple et éviter la zone opératoire.

Pendant les premières 48 heures :

- Ne pas rincer abondamment la bouche (boire avec une paille si possible)
- Ne pas faire des bains de bouche à la Chlorhexidine
- Ne pas boire de boissons alcoolisées ou manger d'aliments agressifs (citron, vinaigre, épices)
- Ne pas fumer
- Ne pas faire des activités physiques importantes

5-3-2- Prescription

Au-delà de la prescription standard faite après une chirurgie orale sans risque hémorragique, la prescription dédiée à un patient sous anticoagulants oraux peut contre-indiquer les bains de bouche à base de Chlorhexidine et ses dérivés. Il s'agit d'une contre-indication relative. En effet, cette contre-indication ne concerne pas les composants des bains de bouche mais le mécanisme intempestif du bain de bouche en lui-même. Devant un patient incapable d'effectuer un bain de bouche passif par trempage, la prescription doit être évitée. En revanche des bains de bouche à l'acide tranexamique seront prescrits, celui-ci ayant une action anti-fibrinolytique. Ces bains devront être réalisés de manière atraumatique, c'est-à-dire en laissant stagner le produit sur la zoneopératoire.

L'acide tranexamique sera prescrit en bain de bouche 4 fois par jours, pendant 4 jours (après les repas et au coucher). Une étude menée par Keiani et al a montré l'efficacité de l'acide tranexamique, sous forme de bains de bouche, dans le contrôle du saignement postopératoire chez des patients sous antagonistes de la vitamine K, lors d'une chirurgie orale sans modification préalable du niveau de l'anticoagulation.[136], [137]

Certains auteurs préconisent la prescription d'un traitement antibiotique prophylactique pour éviter les hémorragies secondaires, dues à une infection locale qui apparaîtrait en moyenne 48 h après l'intervention.[137]

5-3-3- Continuité des soins :

La continuité des soins doit impérativement être assurée. Les patients traités par anticoagulants doivent être pris en charge de préférence en début de semaine et en début de journée pour une ré-intervention rapide en cas d'hémorragie postopératoire.

5-3-4- Conduite à tenir en cas d'Hémorragie post-opératoire :

La conduite à tenir face à des complications hémorragiques n'est pas encore établie spécifiquement pour les AOD. Mais tout comme pour les techniques d'hémostase locale, nous suivrons les recommandations élaborées pour les patients sous AVK.

Devant une reprise de saignement, il faut refaire l'hémostase locale en procédant ainsi :

-La reprise chirurgicale : anesthésie, réouverture et élimination par un curetage non agressif du caillot occupant l'alvéole, qu'il soit hypertrophique ou non. Puis la vérification des plaies est réalisée, l'élimination de la gencive inflammatoire doit être parfaite. Enfin un procédé d'hémostase locale est de nouveau mis en place, en y ajoutant des colles. A ce moment précis, la cicatrisation peut recommencer comme au jour de la chirurgie.

-Si le saignement persiste, le patient doit être orienté vers un service spécialisé.

-En cas d'hémorragies majeures (très peu fréquentes en chirurgie orale) l'arrêt du traitement par AOD doit être envisagé. Des techniques d'épuration mécaniques pourront être mises en place, comme la dialyse, l'injection de facteur VIIa recombinant ou toutes les autres techniques mentionnées précédemment pour contrer l'effet anticoagulant en attendant l'antidote. [128], [136]

Chapitre 6 : Partie pratique

1-Introduction :

Les nouveaux anticoagulants oraux directs NACOs ou AOD, principalement utilisés en alternative des AVK, sont des médicaments destinés à une large population, souvent fragile, et pour de longues durées de traitement. Actuellement, ils remplacent progressivement les antivitamines K (AVK) dans une grande partie de leurs indications. Leur succès est essentiellement lié à leur meilleur profil de tolérance que les AVK. Au niveau international, leurs prescriptions ont augmenté de manière continue depuis leur mise sur le marché ce qui n'est pas le cas au niveau de l'Algérie.

1-1-Problématique et objectifs :

Devant cette escalade d'utilisation mondiale accompagnant la stagnation algérienne malgré les bénéfices d'utilisation des AOD, et devant un nombre limité de patients qui les utilisent, quelle est la cause de cette contradiction ? Pour cela on a entrepris cette étude descriptive au niveau des pharmacies et au niveau des cabinets privés de cardiologies dans la wilaya de Blida. Dans ce contexte, nous avons fixés les objectifs suivants :

- Jusqu'où a-t-il été utilisé les AOD en Algérie ?
- L'acceptation et la prescription des AOD par les praticiens par rapport au Sintrom.
- L'acceptation des patients à acheter les AOD.
- Quelle est la molécule la plus prescrite et dans quelle région ?

1-2-Hypothèses :

- Est-ce que c'est à cause de la non disponibilité sur le marché algérien ?
- Ou c'est à cause de la capacité financière des patients ?
- Ou encore à cause des informations non actualisés des cardiologues et de la mentalité qui s'accroche aux anciennes prescriptions ?

2-matérielles et méthodes :

2-1-Cadre et période d'étude :

Ce travail rentre dans la préparation du mémoire de fin d'étude pour l'obtention du titre de docteur en médecine dentaire.

Nous avons focalisé notre travail sur les ventes des AOD dans l'année 2022 au niveau de 75 pharmacies et de 19 cabinets privés de cardiologie qui sont échantillonnés d'une façon aléatoire dans les régions suivantes : cité Zabana, 13 mai, cité Ben Boulaid, Bab Sebt, Sidi Abd Alkader, Bab Dzair, Ouled Yeiche, Bougara, Larbaa, Guerouaou, Soumaa, Boufarik, Bouinan Et Ouled Slama.

Notre travail s'étale dans la période allant du janvier 2023 à mai 2023.

2-2-type d'étude et population incluse :

Dans notre travail, nous avons employé une étude descriptive transversale. Elle est portée sur un effectif de 75 pharmacies et 19 cabinets de cardiologie au niveau de Blida, en tenant compte du nombre de ventes de médicaments, l'âge, du sexe, de la région et de l'indication selon le type de maladie.

2-3-critères d'inclusion (Population de l'étude) :

Nos critères de jugement sont basés sur les ventes des anticoagulants oraux directs au niveau des pharmacies, et sur les données cliniques des patients traités par des anticoagulants oraux, ces données sont collectées des cabinets privés de cardiologie dans la wilaya de Blida.

2-4-Critères d'exclusion :

- Les pharmaciens refusant de partager leurs données archivées (les ventes des AOD).
- Les cardiologues refusant de participer dans l'étude.

2-5-Matériels utilisés à l'étude :

Nous avons utilisé le matériel suivant dans notre étude :

- Les formulaires d'étude épidémiologique destinés aux pharmaciens.
- Les questionnaires destinés aux cardiologues.

PARTIE PRATIQUE

Etude épidémiologique des achats des AOD au niveau des officines de Blida(2022) :

| Officine | Types de molécules | | | | | | |
|---|--------------------|----------|----------|----------|---------|---------|-------|
| | Trombix | | | Biopexa | | Pradaxa | |
| | 10mg | 15mg | 20mg | 2,5mg | 5mg | 150mg | 110mg |
| 1 Pharmacie R.ZAMOUN  | 3boites | 15boites | 67boites | 3boites | 6boites | 00 | |
| 2 Pharmacie Y.MEGUELLALI  | | 25boites | 24boites | | | | |
| 3 Pharmacie B.GRABA  | | 6boites | 15boites | | | | |
| 4 Pharmacie PASTEUR  | | 2boites | 1boite | | | | |
| 5 Pharmacie AHMED MESSAOUD SID ALI  | | | 45boites | 10boites | | 2boites | |

Faculté de médecine de blida
 Département de médecine dentaire
 CHU Frantz Fanon
 Unité Zabana
 Service de Pathologie et chirurgie buccale

❖ Étude épidémiologique sur les maladies traitées par les NACOS
 au niveau des cabinets médicaux de cardiologie à Blida en 2022 :

• Age du patient :

| [0-10] | [10-20] | [20-30] | [30-40] | [40-50] | [50-60] | [60-70] | [70-80] | +80 ans |
|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | | | | | | | |

• Sexe du patient :

Homme

Femme

• Maladies et type de la molécule :

1. Indications curatives :

| Type de la maladie | Type de la molécule | | | | | | | |
|--|---------------------|-------|-------|---------|------|---------|--------|---------|
| | TROMBIX | | | BIOPEXA | | PRADAXA | | SINTROM |
| | 10 mg | 15 mg | 20 mg | 2,5 mg | 5 mg | 110 mg | 150 mg | 4 mg |
| Thrombose veineuse profonde (TVP) | | | | | | | | |
| Embolie pulmonaire (EP) | | | | | | | | |
| Arythmie complète par fibrillation auriculaire ACFA + Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Thrombo-embolie artérielle | | | | | | | | | |
| Infarctus du myocarde + Thrombus ou ACFA | | | | | | | | | |

2. Indications préventives :

| Type de la maladie | Type de la molécule | | | | | | | |
|---|---------------------|-------|-------|---------|------|---------|--------|---------|
| | TROMBIX | | | BIOPEXA | | PRADAXA | | SINTROM |
| | 10 mg | 15 mg | 20 mg | 2,5 mg | 5 mg | 110 mg | 150 mg | 4 mg |
| Prévention des thromboses chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. | | | | | | | | |
| Prévention des thromboses après une intervention chirurgicale, telle que la chirurgie orthopédique ou abdominale. | | | | | | | | |
| Prévention des récurrences de TVP. (traitement de 6 à 9 mois en fonction de l'étiologie) | | | | | | | | |
| Prévention des récurrences d'EP. | | | | | | | | |
| Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire ou d'autres troubles du rythme cardiaque... | | | | | | | | |
| Prévention des thromboses chez les patients atteints du cancer. | | | | | | | | |
| Prévention des thromboses chez les patients atteints du syndrome des anti-phospholipides. | | | | | | | | |

Signature du praticien :

2-5-Analyse :

2-5-1- Répartition des ventes des AOD au niveau des officines de Blida (2022) selon la zone, la molécule et la dose :

Dans notre population de 75 pharmacies, on a recensé 2295 boîtes au niveau de 13 zones dans la wilaya de Blida.

| | La région | NB de pharmacies | Types de molécules | | | | | | | Total |
|-------|------------------|------------------|--------------------|-------|--------|---------|------|---------|-------|-------|
| | | | Trombix | | | Biopexa | | Pradaxa | | |
| | | | 10mg | 15mg | 20mg | 2,5mg | 5mg | 110mg | 150mg | |
| 1 | Zabana | 3 | 3bt | 46bt | 106 bt | 3bt | 6bt | 00 | 00 | 164 |
| 2 | 13mai | 1 | 00 | 2bt | 1bt | 00bt | 00 | 00 | 00 | 3 |
| 3 | Benboulaid | 7 | 6bt | 17bt | 82bt | 11bt | 00 | 00 | 2bt | 118 |
| 4 | Bab Sebte | 6 | 6bt | 48bt | 77bt | 2bt | 6bt | 00 | 00 | 139 |
| 5 | Sidi Abd Elkader | 4 | 9bt | 38bt | 71bt | 00 | 9bt | 00 | 00 | 127 |
| 6 | Bab Dzair | 3 | 2bt | 11bt | 16bt | 00 | 00 | 3bt | 3bt | 35 |
| 7 | Ouled Slama | 2 | 00 | 00 | 2 | 00 | 00 | 00 | 00 | 2 |
| 8 | Larabaa | 17 | 49bt | 171bt | 252bt | 25bt | 37bt | 14bt | 11bt | 559 |
| 9 | Bougara | 10 | 27bt | 119bt | 187bt | 11bt | 16bt | 3bt | 1bt | 364 |
| 10 | Bouinan | 5 | 00 | 25bt | 65bt | 00 | 2bt | 00 | 00 | 92 |
| 11 | Soumaa | 13 | 3bt | 45bt | 91bt | 2bt | 33bt | 00 | 00 | 174 |
| 12 | Guerouaou | 4 | 00 | 17bt | 47bt | 4bt | 10bt | 4bt | 00 | 82 |
| 13 | Ouled Yeiche | 17 | 45bt | 103bt | 205bt | 35bt | 29bt | 13bt | 6bt | 436 |
| Total | | 75 | 150 | 642 | 1202 | 93 | 148 | 37 | 23 | 2295 |
| | | | 1994 | | | 241 | | 60 | | |

Tableau 17 : répartition des ventes des AOD au niveau des officines de Blida (2022) selon la zone, la molécule et la dose.

2 -5-1-1- Selon la zone :

Nous avons trouvé que les ventes étaient prédominantes dans la zone Zabana, estimées de 19%, et nous avons noté la moindre proportion des ventes au niveau de la zone Ouled slama, estimée de 0.3%.

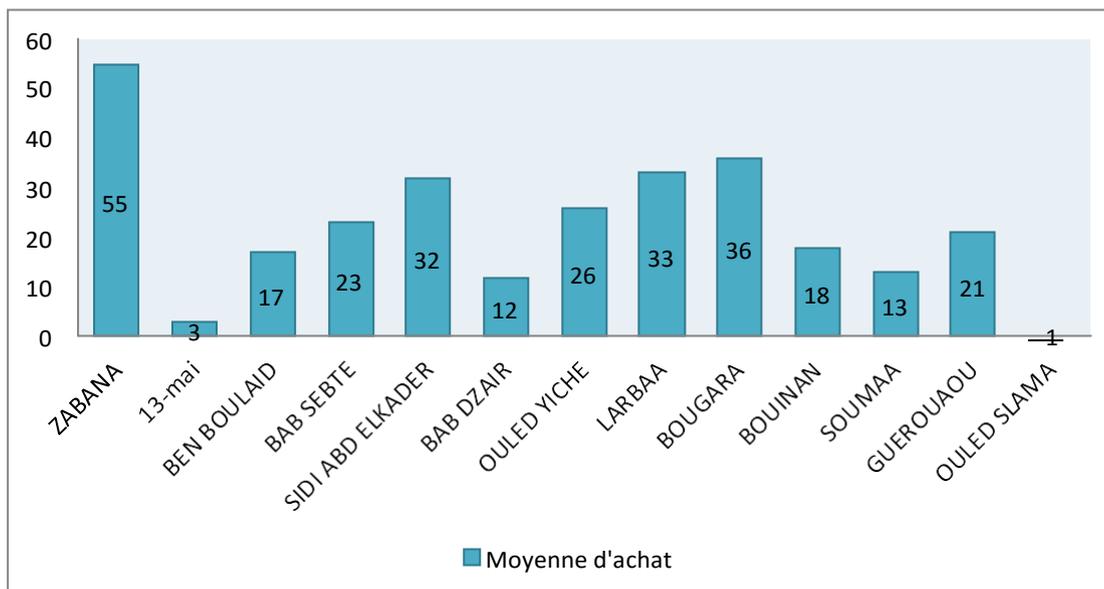


Figure 18 : répartition des ventes des AOD selon la zone.

2 -5-1-2-Selon le type de molécule :

Nous constatons que le Trombix était prédominant, estime de 87%, dans la deuxième position venaient le Biopexa avec un pourcentage de 10%, et en troisième position étaient la Pradaxa, estime de 3%.

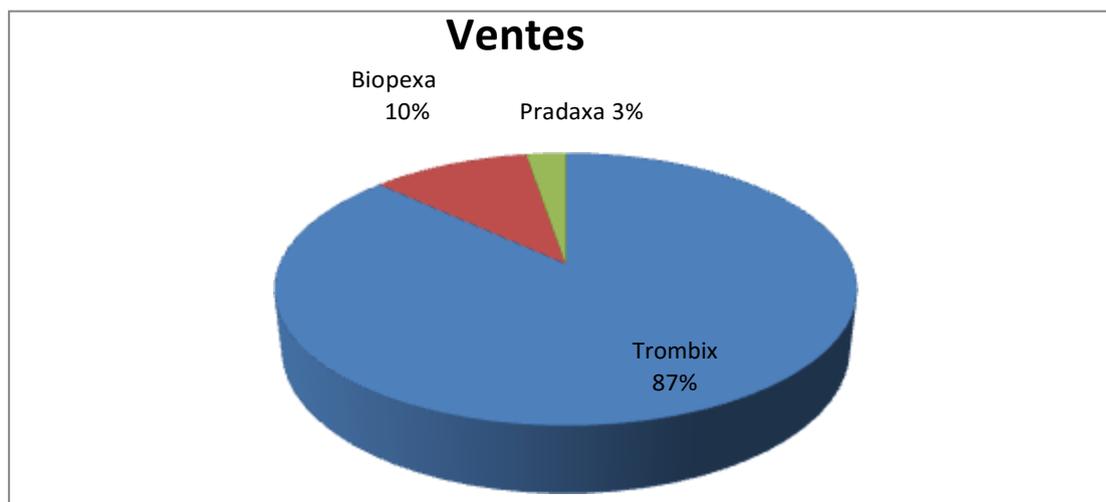


Figure 19 : Répartition des ventes des AOD selon la molécule.

2 -5-1-3-Selon le dosage :

a-Trombix:

Nous remarquons que la dose de 20 mg est la plus vendue, estime de 60.3%. Et la dose de 10 mg est la moins vendue, estime de 7.5%.

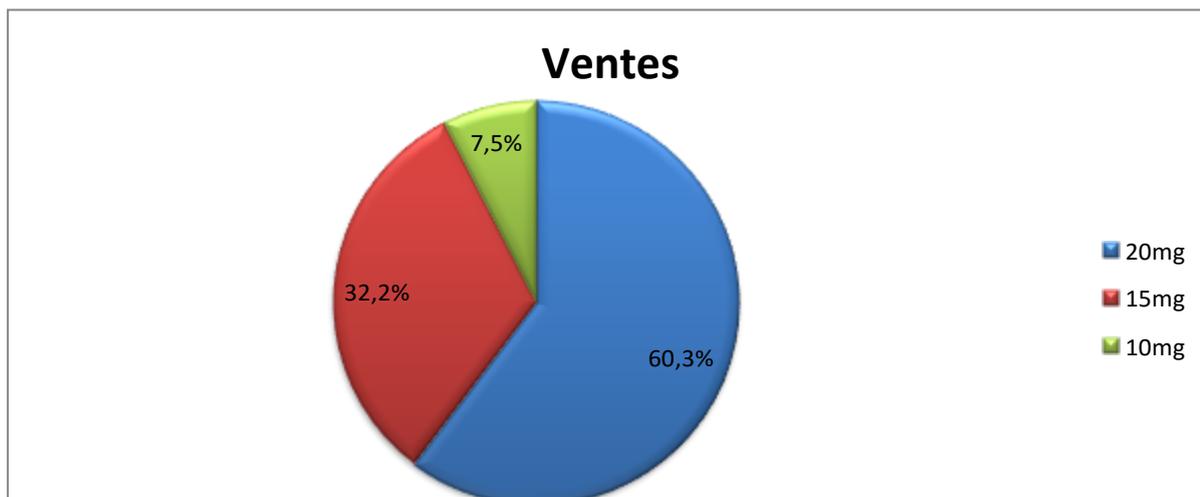


Figure 20 : répartition des ventes du Trombix selon la dose.

b-Biopexa :

Nous trouvons que la boîte de 5mg était la plus répandue, estime de 61.4% ; par rapport à la boîte de 2.5 mg, estime de 38.6%.

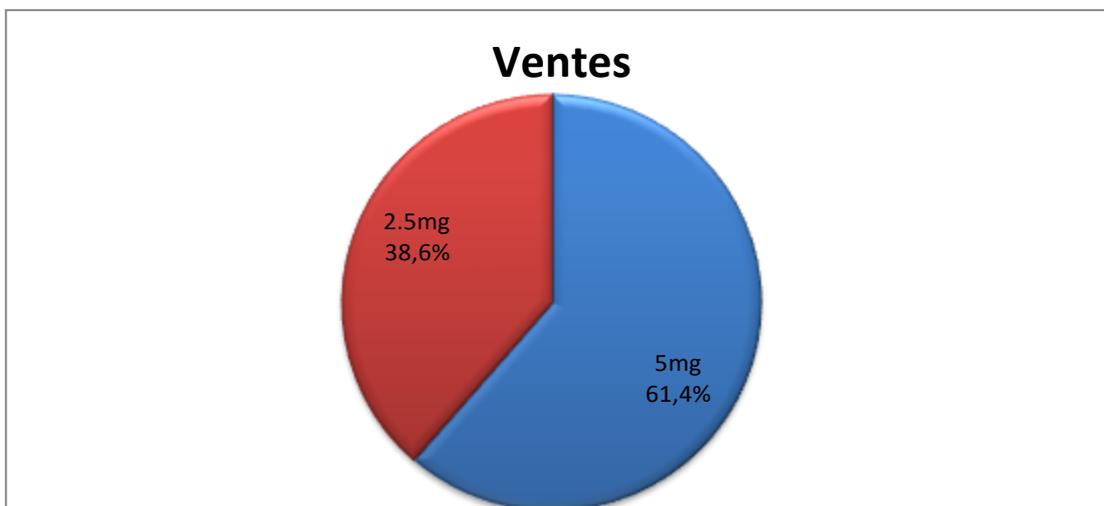


Figure 21 : répartition des ventes du Biopexa selon la dose.

c-Pradaxa :

Nous avons noté que la boîte de 110 mg était plus vendue, estime 61.6% ; par rapport à la boîte de 150mg, estime de 38.4%.

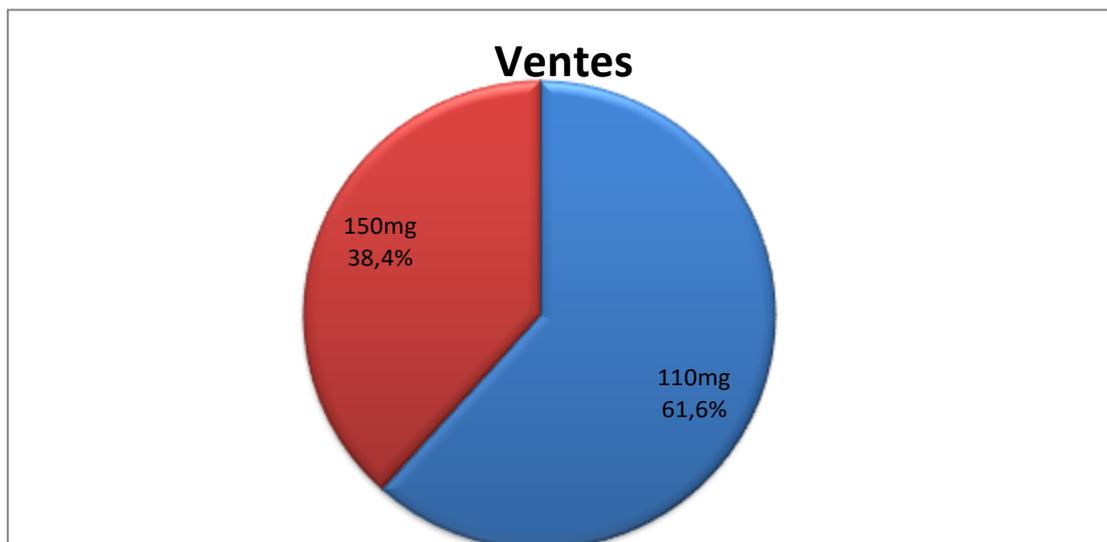


Figure 22 : répartition des ventes de Pradaxa selon la dose.

2-6-Etude au niveau des cabinets de cardiologies :

2-6-1-Selon le sexe :

| | Homme | Femme | Egalité |
|-------------|-------|-------|---------|
| Fréquence | 3 | 6 | 10 |
| Pourcentage | 33% | 67% | |

Nous constatons que le taux le plus élevé est de 67%, et il correspond au pourcentage de fréquence des femmes. Le taux le moins élevé est de 33%, et il correspond au pourcentage de fréquence des hommes.

NB : la fréquence d'égalité entre les deux sexes n'est pas incluse dans le calcul des proportions de l'étude.

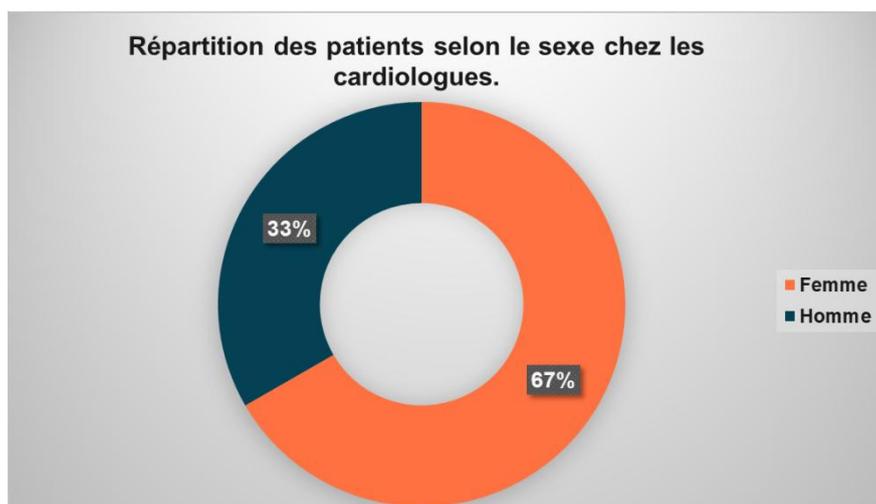


Figure23 : Répartition des patients selon le sexe chez les cardiologues.

2-6-2-Selon l'âge :

| Tranche d'âge | [0-10] | [10-20] | [20-30] | [30-40] | [40-50] | [50-60] | [60-70] | [70-80] | +80 Ans |
|---------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Fréquence | 1 | 00 | 2 | 5 | 8 | 16 | 16 | 14 | 10 |
| Pourcentage | 1.38% | 0% | 2.77% | 6.94% | 11.11% | 22.22% | 22.22% | 19,44% | 13.88% |

Nous observons que le taux le plus élevé est de 22,22%, et il correspond au pourcentage de fréquence pour les tranches d'âge [50-60] et [60-70]. Le taux le moins élevé est de 0%, et il correspond au pourcentage de fréquence pour la tranche d'âge [10-20].

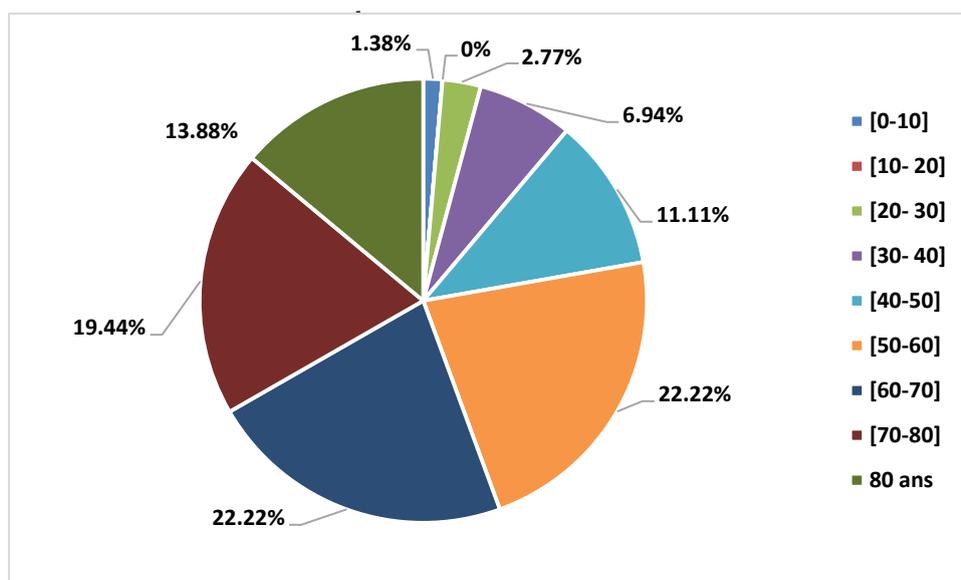


Figure 24 : répartition des patients selon la catégorie d'âge.

2-6-3-Selon la molécule :**2-6-3-1-Indications curatives :**

| Type de la maladie | Type de la molécule | | | | | | | |
|---|---------------------|-------|-------|---------|------|---------|--------|---------|
| | Trombix | | | Biopexa | | Pradaxa | | Sintrom |
| | 10 mg | 15 mg | 20 mg | 2.5 mg | 5 mg | 110 Mg | 150 mg | 4 Mg |
| Thrombose veineuse profonde TVP | 1 | 11 | 13 | 3 | 5 | 0 | 2 | 15 |
| Embolie pulmonaire EP | 0 | 10 | 14 | 4 | 6 | 1 | 2 | 13 |
| Arythmie complète par fibrillation auriculaire ACFA + Accident vasculaire cérébral ischémique AVC | 2 | 11 | 15 | 1 | 6 | 0 | 2 | 14 |
| Thrombo-embolie artérielle | 0 | 3 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| Infarctus du myocarde + Thrombus ou ACFA | 0 | 5 | 8 | 1 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| Total | 3 | 40 | 55 | 9 | 17 | 1 | 6 | 65 |
| | 98 | | | 26 | | 7 | | 65 |
| | 132 | | | | | | | 65 |

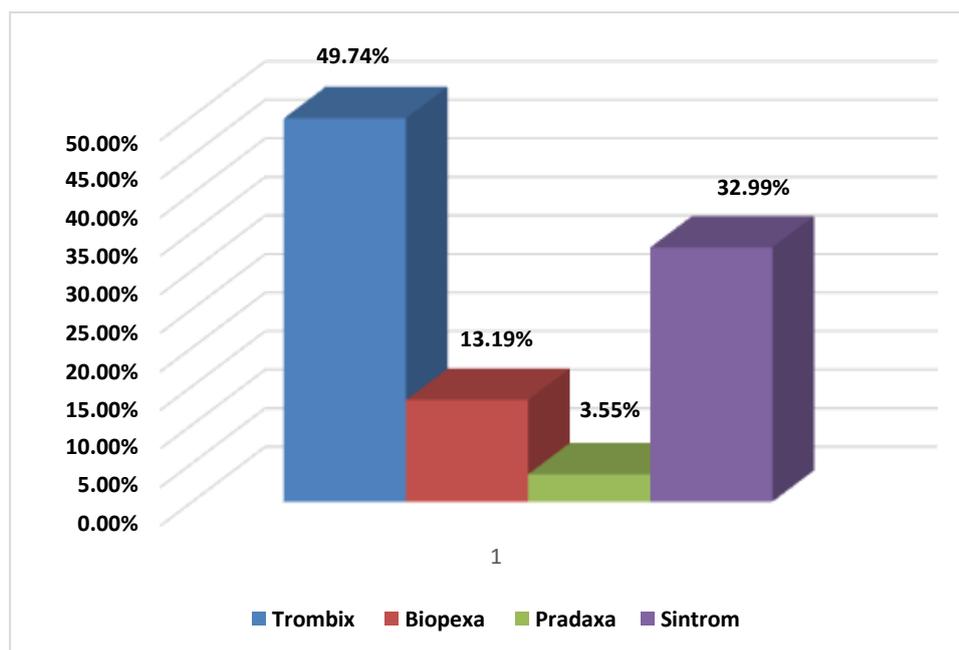


Figure 25 : répartition des anticoagulants oraux selon le taux de leur prescription dans les indications curatives.

Nous remarquons que le taux le plus élevé est de 49,75% et correspond à la Trombix et que le taux le moins élevé est de 3,55% et correspond à la Pradaxa pour toutes causes confondues.

2-6-3-2-Indications préventives :

| Type de la maladie | Type de la molécule | | | | | | | |
|---|---------------------|-------|-------|---------|------|---------|--------|---------|
| | Trombix | | | Biopexa | | Pradaxa | | Sintrom |
| | 10 mg | 15 mg | 20 mg | 2.5 mg | 5 mg | 110 mg | 150 mg | 4 mg |
| Prévention des thromboses chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. | 1 | 12 | 16 | 4 | 6 | 0 | 2 | 13 |
| Prévention des thromboses après une intervention chirurgicale, telle que la chirurgie orthopédique ou abdominale. | 3 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Prévention des récurrences de TVP(traitement de 6 à 9 mois en fonction de l'étiologie). | 3 | 5 | 6 | 1 | 2 | 0 | 1 | 12 |
| Prévention des récurrences d'EP. | 3 | 5 | 8 | 0 | 3 | 0 | 1 | 12 |
| Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire ou d'autres troubles du rythme cardiaque. | 1 | 8 | 13 | 2 | 5 | 0 | 2 | 13 |
| Prévention des thromboses chez les patients atteints du cancer. | 1 | 6 | 4 | 3 | 2 | 0 | 1 | 7 |
| Prévention des thromboses chez les patients atteints du syndrome des anti-phospholipides. | 0 | 3 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 15 |
| Total | 12 | 43 | 52 | 13 | 19 | 0 | 8 | 75 |
| | 107 | | | 32 | | 8 | | 75 |
| | 147 | | | | | | | 75 |

Il est évident que le Trombix était le plus prescrit dans les indications préventives avec un taux de 48,19% et que le pradaxa était le moins prescrit avec un taux de 3,60%.

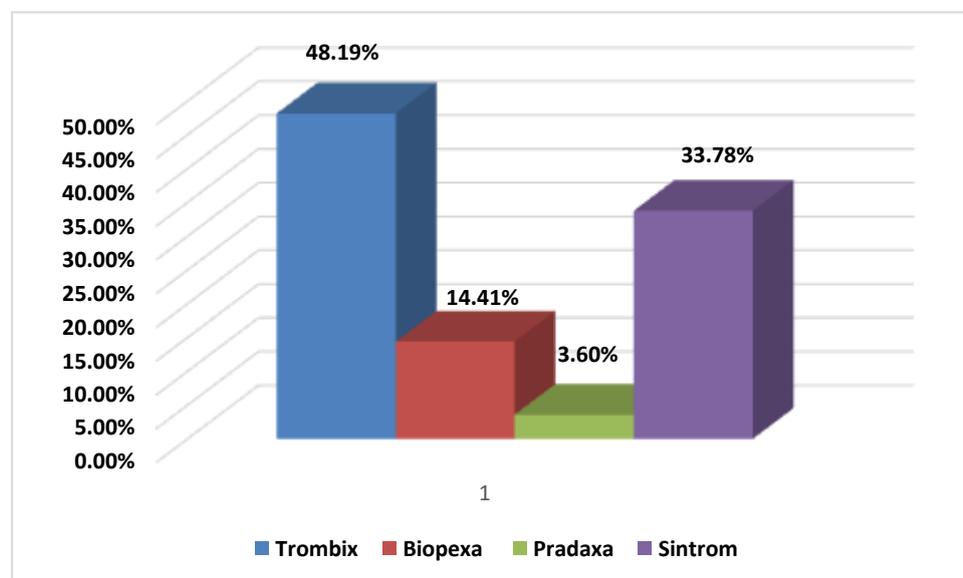


Figure 26 : répartition des anticoagulants oraux selon leur prescription dans les indications préventives.

2-6-4-Selon le dosage :**2-6-4-1-Trombix :**

| Toutes causes confondues | | | |
|--------------------------|-------|--------|--------|
| Dosage | 10 mg | 15 mg | 20 mg |
| Fréquence | 15 | 83 | 107 |
| Pourcentage | 7,31% | 40,48% | 52,19% |

Nous pouvons noter que le dosage le plus utilisé est 20 mg avec un pourcentage de 52,19%, suivi du dosage de 15 mg avec un pourcentage de 40,48% tandis que le dosage le moins utilisé est 10 mg avec un pourcentage de 7,31%.

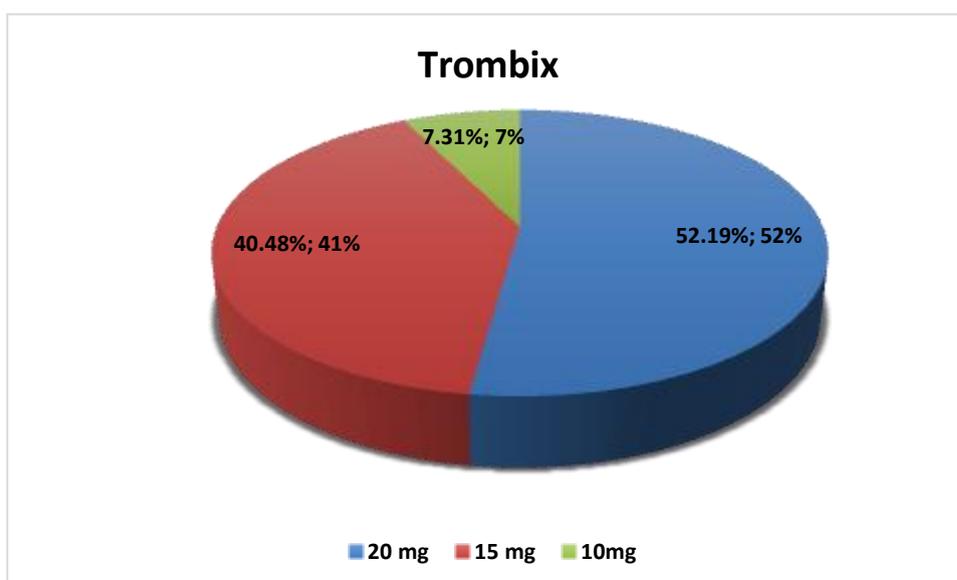


Figure 27 : répartition de la prescription du Trombix selon la dose.

2-6-4-2-Biopexa :

| Toutes causes confondues | | |
|--------------------------|--------|--------|
| Dosage | 2.5 mg | 5 mg |
| Fréquence | 21 | 36 |
| Pourcentage | 36,84% | 63,15% |

Il manifeste que la majorité des prescriptions, soit 63,15%, sont des dosages de 5 mg, tandis que le dosage de 2,5 mg ne représente qu'une minorité, soit 36,84% des prescriptions.

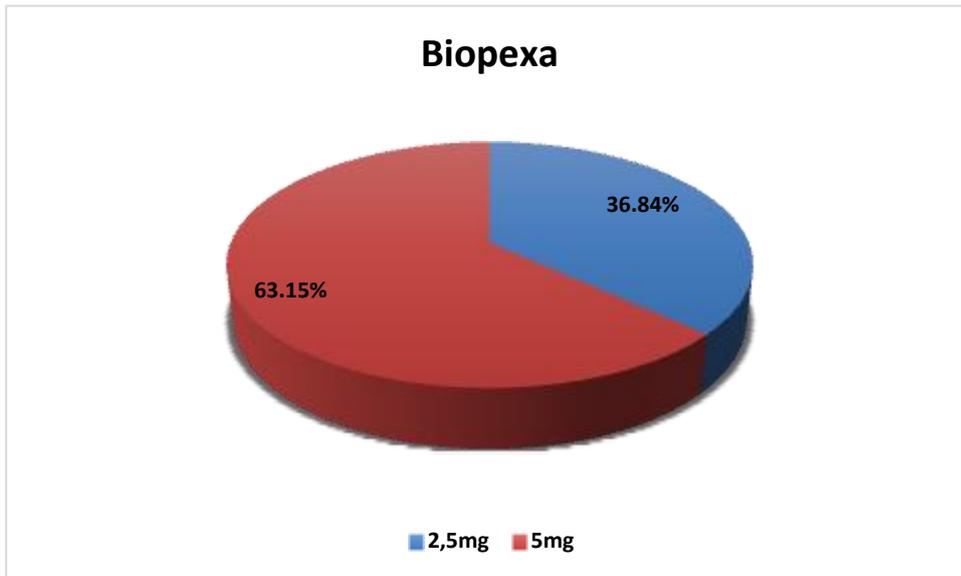


Figure 28 : répartition de la prescription du Biopexa selon la dose.

2-6-4-3-Pradaxa :

| Toutes causes confondues | | |
|--------------------------|--------|--------|
| Dosage | 110 mg | 150 mg |
| Fréquence | 1 | 7 |
| Pourcentage | 12,5% | 87,5% |

Il est avéré que la prescription du dosage de 150 mg pour Pradaxa est de 87,5%, ce qui représente la grande majorité des prescriptions de ce médicament. En revanche, le dosage de 110 mg ne représente que 12,5% des prescriptions pour Pradaxa, ce qui est une minorité.

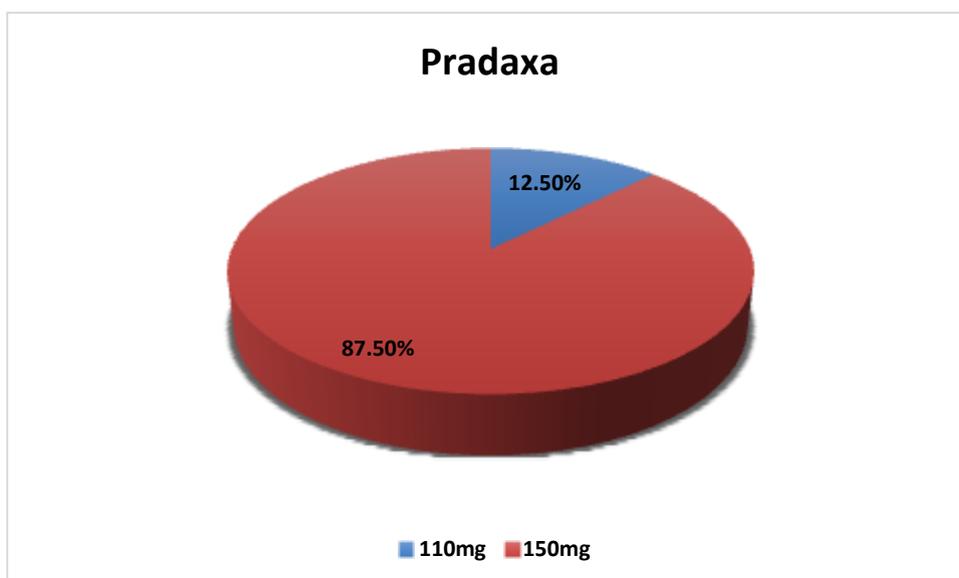


Figure 29 : répartition de la prescription du Pradaxa selon la dose.

2-6-5-Selon les indications curatives :

| Type de la maladie | Fréquence |
|--------------------|-----------|
| TVP | 26,51% |
| EP | 28,03% |
| ACFA+AVC | 28,03% |
| TEA | 6,06% |
| IDM+ACFA | 10,60% |

En termes de fréquence de maladies, le type de maladie le plus fréquent est ACFA+AVC et l'EP avec une proportion de 28,03%. Cela signifie que presque un tiers des cas de maladies étudiées sont des cas d'ACFA+AVC et d'EP. D'un autre côté, le type de maladie le moins fréquent est TEA avec une proportion de 6,06%, ce qui signifie que seulement un peu plus de 6% des cas de maladies étudiées sont des cas de TEA.

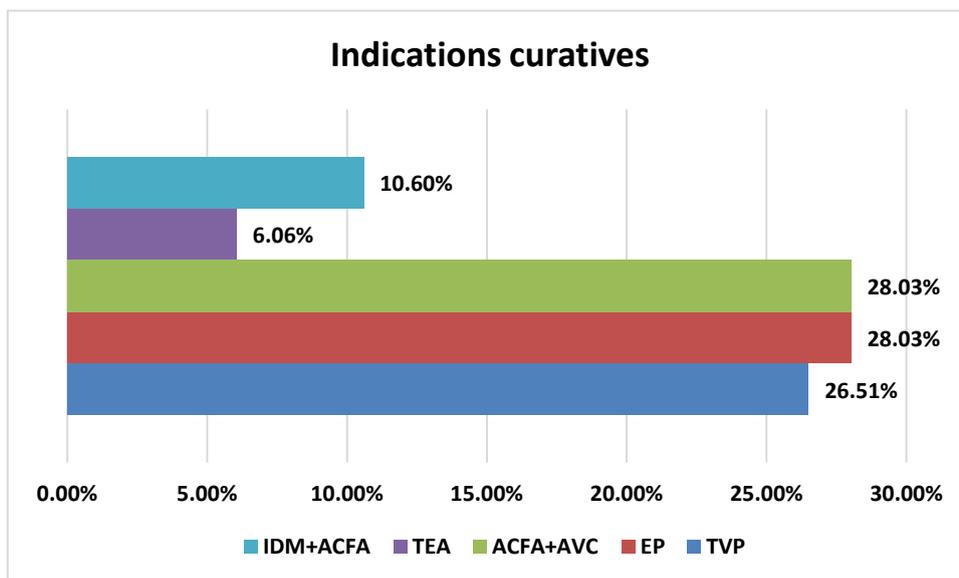


Figure 30 : Fréquence d'utilisation des AOD selon les indications curatives.

2-6-6-Selon les indications préventives :

| Type de la prévention | Fréquence |
|----------------------------------|-----------|
| P. des thromboses dans la FA | 27,89% |
| P. des thromboses après IC | 7,48% |
| P. des récurrences de la TVP | 12,24% |
| P. des récurrences de L'EP | 13,60% |
| P. de L'AVC dans la FA | 21,08% |
| P. des thromboses dans le cancer | 11,56% |
| P. des thromboses dans le SAPL | 6,12% |

En termes de fréquence de prévention, les types de prévention ayant les proportions les plus élevées et les plus basses sont les suivants :

- La prévention la plus fréquente est la prévention des thromboses dans la FA avec une proportion de 27,89%.
- La prévention la moins fréquente est la prévention des thromboses dans le SAPL avec une proportion de 6,12%.

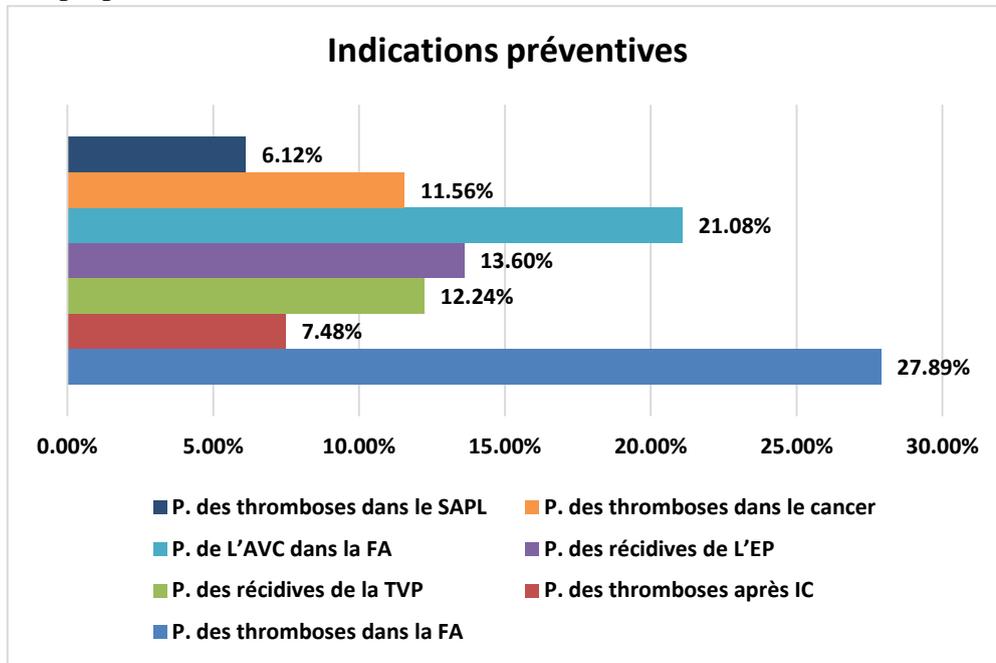


Figure 31 : Fréquence d'utilisation des AOD selon les indications préventives.

2-7-Résultats et discussion :

L'étude a été menée sur une période de 5 mois dans la wilaya de Blida en Algérie, auprès de 75 pharmacies et 19 cabinets de cardiologie échantillonnés de manière aléatoire dans différentes régions. L'objectif principal de l'étude était d'examiner dans quelle mesure les anticoagulants oraux directs (AOD) étaient utilisés en Algérie (en l'occurrence en wilaya de Blida).

Les résultats ont montré que les ventes d'AOD étaient minimales par rapport à la population qui les consommait, avec le Trombix étant le plus vendu, en particulier la boîte de 20 mg. La zone Zabana avait les taux d'achat les plus élevés.

L'analyse des données recueillies par les cabinets de cardiologie a montré des taux élevés et faibles pour différentes mesures. Les médicaments les plus couramment prescrits étaient le Trombix puis le Sintrom, tandis que le Pradaxa était le moins prescrit. Les dosages les plus couramment utilisés étaient de 20 mg et 15 mg pour le trombix. Le type de maladie le plus fréquent était ACFA+AVC, et la prévention la plus courante était la prévention des thromboses dans la FA.

En conclusion, l'étude a révélé une sous-utilisation des AOD en Algérie (en l'occurrence en Wilaya de Blida), probablement en raison de capacités financières limitées des patients, le coût élevé de ces médicaments non remboursables et leur disponibilité limitée sur le marché algérien. De plus, La rupture de Pradaxa sur le marché algérien en 2023 a également aggravé

la situation. Un autre facteur qui peut contribuer à cette sous-utilisation est le manque de sensibilisation des patients sur l'utilisation appropriée des AOD et leurs avantages par rapport aux anticoagulants classiques. Il est donc important de sensibiliser les patients sur les avantages et l'efficacité des AOD. Cela souligne aussi l'importance de prendre des mesures pour améliorer l'accès aux AOD pour les patients qui en ont besoin.

CONCLUSION

Conclusion :

L'arrivée des anticoagulants oraux directs va révolutionner la prise en charge thérapeutique curative et préventive des TVP et des embolies systémiques au cours de la fibrillation auriculaire, la preuve de leur efficacité en prévention primaire étant faite.

Ces AOD sont actifs par voie orale, à posologie fixe, et offrent plusieurs avantages : absence d'interaction avec l'alimentation, peu d'interactions médicamenteuses, index thérapeutique large et ne nécessitant pas de surveillance biologique sauf dans des cas particuliers, Ces avantages parfois contrebalancés par certains inconvénients : la demi-vie courte de ces anticoagulants à l'avantage de diminuer le risque d'accidents hémorragiques mais il reste un problème délicat rend la gestion des accidents hémorragique plus compliqué, Et pour cela La communication avec le médecin prescripteur des anticoagulants devra toujours être recherchée. La décision du maintien, de l'arrêt ou du relais héparinique sera prise uniquement par le médecin prescripteur du traitement après évaluation du risque hémorragique avec l'odontostomatologiste, en particulier lors de procédures invasives, telles que les extractions dentaires ou les interventions parodontales.

Durant la préparation de ce mémoire, nous avons remarqué un nombre limité des patients traités par ces AOD, ce qu'il nous pousse de faire une étude épidémiologique dans le but de savoir l'étendue de l'utilisation des AOD en Algérie au niveau de la wilaya de Blida.

L'étude a révélé une sous-utilisation des AOD, probablement en raison de facteurs financiers et le manque de sensibilité des patients sur l'utilisation appropriée des AOD et leurs avantages par rapport aux anticoagulants classiques. Il est donc important de sensibiliser les patients sur les avantages et l'efficacité des AOD et cela met en évidence l'importance de mettre en place des mesures visant à améliorer l'accès des patients nécessitant les AOD.

Les références bibliographiques :

- [1] Elaine N. Marieb et Katja Hoehn, *Anatomie et physiologie humaine*, Adaptation de la 8^e édition américain.
 - [2] « Qu'est-ce que le sang ? R Service du Sang de la Croix-Rouge de Belgique », *Service du Sang de la Croix-Rouge de Belgique*. https://www.donneurdesang.be/fr/en-savoir-plus-sur-le-sang/qu-est-ce-que-le-sang?fbclid=IwAR0bUUOJxZIMAJfpeI-YFs-UeRsF18v9wD3Loib_u-S-4bUepQz6Es-hQ-w
 - [3] Jacques Quevauvilliers, *DICTIONNAIRE MÉDICALE avec atlas anatomique*, 6^{ème} édition. Masson.
 - [4] J.-Y. Artigou et J.-J. Monsuez, *Cardiologie et maladies vasculaires*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson, 2007.
 - [5] Quentin Nicard, « Vaisseau sanguin - Structure, Pathologies artérielles et sanguines », <https://www.passeportsante.net/>, 28 juillet 2016.
<https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=vaisseau-sanguin>
 - [6] « Intima : définition et explications R AquaPortail », *Aquaportail.com*, 8 mai 2009.
<https://www.aquaportail.com/definition-4782-intima.html>
 - [7] « Les artères et les veines - FFC », *FÉDÉRATION FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE*, 23 août 2016. <https://www.fedecardio.org/je-m-informe/les-arteres-et-les-veines/>
 - [8] H. Aitoufella, E. Maury, B. Guidet, et G. Offenstadt, « L'endothélium : un nouvel organe », *Réanimation*, vol. 17, n^o 2, p. 126-136, mars 2008, doi: 10.1016/j.reaurg.2007.12.005.
 - [9] P.-E. Morange, H. Chambost, et M.-C. Alessi, « Introduction à la démarche diagnostique de l'hémostase », *EM-Consulte*, 11 septembre 2014. <https://www.em-consulte.com/article/922547/introduction-a-la-demarche-diagnostique-de-l-hemos>
 - [10] T. de Revel, « Physiologie de l'hémostase The Normal Haemostatic Process ».
 - [11] M. M. Samama, *Hémorragies et thromboses (2^{ème} édition)*. Elsevier Masson, 2009.
 - [12] F. KEDDACHE et W. HADJ SAID, « VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DU FACTEUR VON WILLEBRAND CHEZ LES DONNEURS DE SANG AU CHU DE TIZI OUZOU », 2017.
 - [13] « Physiologie de l'hémostase », *MHEMO*. <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-l-hemostase/>
 - [14] *Hémostase primaire*, (5 décembre 2020). [En ligne Vidéo]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=dZSHUDI6MeQ>
 - [15] S. Choquet et K. Maloum, *Hématologie*. Paris: Ellipses, 2002.
 - [16] *Hémostase secondaire*, (31 décembre 2020). [En ligne Vidéo]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=SerD9mXC9H8>
 - [17] L. Piquard, « L'hémostase, une incroyable mosaïque de réactions ordonnées ! », *Actusoins - infirmière, infirmier libéral actualité de la profession*, 24 mai 2019. <https://www.actusoins.com/313263/hemostase-une-incroyable-mosaique-de-reactions-ordonnees.html>
 - [18] *La Coagulation Plasmatique*, (18 juillet 2020). [En ligne Vidéo]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=tOwPM-n6nQA>
 - [19] S. Benkirane, I. Benjelloun, H. Najimi, M. Souieh, A. Zerrou, et A. Masrar, « Concept actuel de la coagulation », *Maroc Méd.*, vol. 31, n^o 4, 2009.
 - [20] *Hémostase : fibrinolyse et réparation vasculaire*, (7 janvier 2021). [En ligne Vidéo]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=HP9I0xrzBAU>
 - [21] *Fibrinolyse*, (23 juin 2017). [En ligne Vidéo]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=WJzmV6TPHAK>
-

- [22] I. Juhan-Vague, M. Hanss, « Du fibrinogène à la fibrine et sa dissolution » Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps », *Académie nationale de médecine*, 14 janvier 2003. <https://www.academie-medecine.fr/du-fibrinogene-a-la-fibrine-et-sa-dissolution/>
- [23] *Régulation de l'hémostase*, (8 janvier 2021). [En ligne Vidéo]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=UetHs8pw7B0>
- [24] *TEMPS DE SAIGNEMENT*, (13 juin 2020). [En ligne Vidéo]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=S9HYtVLRiww>
- [25] Charles Marc Samama* et Marianne Scholtès, « Développement et Santé | Tests biologiques d'exploration de l'hémostase », *Développement et Santé*, 10 avril 2002. <https://devsante.org/articles/tests-biologiques-d-exploration-de-l-hemostase>
- [26] C. Caron et E. Jeanpierre, « Mesure de l'activité fonctionnelle du Facteur Willebrand ».
- [27] *Hémostase Partie 3: Tests D'exploration De L'Hémostase Et Fin Du Cas Clinique.*, (30 septembre 2021). [En ligne Vidéo]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=zi5wttgfjY>
- [28] « Maladie de Willebrand - Comment diagnostiquer la maladie de Willebrand? » <https://www.stago.fr/l-hemostase/tests-clinique/maladie-de-willebrand/comment-diagnostiquer-la-maladie-de-willebrand/>
- [29] Dr. Abdelouaheb Farhi, « Temps de Howell (TH) : signification et interprétation des résultats », *Commentguerir*, 11 février 2011. <https://www.commentguerir.com/analyse-medicale/hemostase/temps-howell>
- [30] Dr. Abdelouaheb Farhi, « INR, Une analyse pour surveiller le traitement anticoagulant », *Comment guérir*, 9 février 2011. <https://www.commentguerir.com/analyse-medicale/hemostase/inr-international-normalized-ratio>
- [31] Peggy Cardin-Changizi, « Fibrinogène : taux, norme, analyser son dosage », *le journal de la femme santé*, 18 novembre 2019. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2586994-fibrinogene-definition-synthese-taux-normes-dosage/>
- [32] Dr. Abdelouaheb Farhi, « Temps de lyse des euglobulines : réalisation et résultats », *Comment guérir*, 9 octobre 2013. <https://www.commentguerir.com/analyse-medicale/hemostase/test-von-kaulla>
- [33] « Hémorragie : tout ce qu'il faut savoir sur la perte de sang », <https://www.passeportsante.net/>, 20 décembre 2021. <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=hemorragie>
- [34] Joel L. Moake, MD, Baylor College of Medicine, « Saignement excessif - Hématologie et oncologie », *Édition professionnelle du Manuel MSD*, octobre 2021. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/h%C3%A9mostase/saignement-excessif?query=Ecchymoses%20et%20h%C3%A9morragies>
- [35] « Hémorragie : Les causes ? Les symptômes ? Quels traitements ? », *santescience.fr la science des thérapies naturelles*. <https://www.santescience.fr/symptomes/hemorragie/>
- [36] Le Breton G, « Traité de sémiologie et clinique odonto-stomatologique », p. 445-446, mars 1997.
- [37] Catherine Solano, « Thrombose veineuse - Définition, causes et symptômes de la maladie », <https://www.passeportsante.net/>, 8 avril 2022. <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=thrombose>
- [38] « Thrombose veineuse (Phlébite) · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*, 11 juillet 2017. <https://www.inserm.fr/dossier/thrombose-veineuse-phlebite/>
- [39] M. V. Huisman et F. A. Klok, « Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 11, n° 3, p. 412-422, mars 2013, doi: 10.1111/jth.12124.
-

- [40] Delavenne X et Zufferey P, « Nouveaux anticoagulants oraux : mécanisme d'action et données pharmacocinétiques. [New oral anticoagulants: mechanism of action and pharmacokinetic properties.] *Rev Med Suisse* », juill. 2014.
- [41] J. Hirsh *et al.*, « Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range », *Chest*, vol. 119, n° 1, p. 8S-21S, janv. 2001, doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.8S.
- [42] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de Produits de Santé ANSM, « Les anticoagulants en France en 2012 : État des lieux et surveillance », juill. 2012, [En ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/42641/553644/version/1/file/Rapport-ANTICOAGULANTS-juillet-2012.pdf>
- [43] Malki.M et Mizi.A.S, « surveillance biologique d'un traitement antivitaminé K. Mémoire de fin d'études: Pharmacie : Constantine », 2014.
- [44] Lacut K, Delluc A, et Mottier D, « Pharmacologie et Thérapeutique Vasculaire », in *Traité de médecine vasculaire.*, Elsevier, 2011, p. 687-843. doi: 10.1016/B978-2-294-71346-0.50039-2.
- [45] V. Siguret, « Antivitamines K et pharmacogénétique: vers une meilleure compréhension de la variabilité individuelle de l'effet dose-réponse », *Pathol. Biol.*, vol. 55, n° 6, p. 295-298, juill. 2007, doi: 10.1016/j.patbio.2007.04.001.
- [46] C. Moreau, V. Siguret, et M.-A. Lorient, « Pharmacogénétique et antivitaminé K aujourd'hui : un débat ouvert », *Rev. Médecine Interne*, vol. 31, n° 5, p. 361-368, mai 2010, doi: 10.1016/j.revmed.2009.07.014.
- [47] Laurence Pellegrina, « Pharmacogénétique et variabilité de réponse aux antivitaminés-K (AVK). FOCUS - Bulletin d'information scientifique de Biomnis », 2014. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/49-Focus-AVK-Biomnis.pdf>
- [48] C. Moreau, « Antivitamines K : pharmacologie et pharmacogénétique », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/273291/antivitamines-k-pharmacologie-et-pharmacogenetique>
- [49] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), « Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance », avr. 2014.
- [50] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), « Bon usage des médicaments antivitaminé K (AVK) », juill. 2012.
- [51] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé., « Fiche de transparence - AVK (antivitamines K) ». décembre 2000. [En ligne]. Disponible sur: https://apimed-pl.org/content/uploads/2019/12/AVK_Fiche_transparence_avk.pdf
- [52] « Pharmacologie MOULIN Maurice, COQUEREL Antoine », *Librairie Lavoisier*. https://www.lavoisier.fr/livre/sciences-de-la-vie/pharmacologie-abreges-connaissances-et-pratique-2-ed/moulin/descriptif_2048286
- [53] « E05 - Antivitamines K (AVK) », [En ligne]. Disponible sur: <http://cemv.vascular-e-learning.net/Valmi/E05.pdf>
- [54] Mahé I et Mini, « Principes d'utilisation du traitement anticoagulant chez le sujet âgé en médecine », *Rev. Médecine Interne*, vol. 25, n° 10, p. 773-776, oct. 2004, doi: 10.1016/j.revmed.2004.06.009.
- [55] S. Faure, « Héparines de bas poids moléculaire », *Actual. Pharm.*, vol. 52, n° 523, p. 55-58, févr. 2013, doi: 10.1016/j.actpha.2012.12.002.
- [56] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), « Brochure "Previscan - Ce qu'il faut savoir avant de prendre ce médicament" », avr. 2018.
-

- [57] S. Yavordios, « Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2014, n° 463, p. 37-51, juin 2014, doi: 10.1016/S1773-035X(14)72523-7.
- [58] C. Bal dit Sollier et L. Drouet, « Vitamine K, antivitamine K et alimentation », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 44, n° 6, p. 273-277, déc. 2009, doi: 10.1016/j.cnd.2009.11.003.
- [59] Rose-Marie Leblanc, « La pharmacogénétique pour mieux prescrire des AVK », *EM-Consulte*, 10 novembre 2010. <https://www.em-consulte.com/article/271209/article/la-pharmacogenetique-pour-mieux-prescrire-des-avk>
- [60] Xavier Delavenne, « Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux », juill. 2013.
- [61] Yavordios, S.J.R.F.d.L, « Les nouveaux anticoagulants oraux directs: rôle du laboratoire d'hémostase. 2014 », doi: 2014(463): p. 37-51.
- [62] Faure, S. and J.J.A.P. Buxeraud, « Les anticoagulants oraux directs ou AOD », 2014.
- [63] Vogel, T., Geny, B., Kaltenbach, G., & Lang, P.-O, « L'anticoagulation dans la fibrillation atriale du sujet âgé : point de vue du gériatre avec un focus sur les anticoagulants oraux directs », *Rev. Médecine Interne* 361 22-30, 2015.
- [64] madame Farah Lachguar, « management des effets adverses hémorragiques des nouveaux anticoagulants oraux directs,royaume du Maroc université Mohammed v de rabat », 2022.
- [65] Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al, « Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med 2015;373:511-20 », [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502000>
- [66] G.de Pourville, « Anticoagulants d'action directe: une revue de la littérature des études cout/efficacité en Europe », n° 8, 2016.
- [67] Bull, Acad, et Natle Méd, « Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO) R Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps », 2014. <https://www.academie-medecine.fr/rapport-sur-les-anticoagulants-oraux-directs-aod-anterieurement-appelles-nouveaux-anticoagulants-oraux-ou-naco/>
- [68] J.-E. Salem et J.-S. Hulot, « Pharmacologie des anti-Xa et mécanismes d'action », *Arch. Cardiovasc. Dis. Suppl.*, vol. 6, n° 2, p. 79-85, mars 2014, doi: 10.1016/S1878-6480(14)71480-6.
- [69] G. Bouvenot, J.-P. Bounhoure, J.-L. Montastruc, et A. Vacheron, « Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO) », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 198, n° 6, p. 1157-1195, juin 2014, doi: 10.1016/S0001-4079(19)31265-8.
- [70] « Dabigatran étexilate : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dabigatran-etexilate-23002.html>
- [71] X. Delavenne, « [New oral anticoagulant pharmacology] », *Presse Medicale Paris Fr.* 1983, vol. 42, n° 9 Pt 1, p. 1206-1212, sept. 2013, doi: 10.1016/j.lpm.2013.06.008.
- [72] C. Lafuente-Lafuente, É. Pautas, et J. Belmin, « [Anticoagulation of older patients: what is new?] », *Presse Medicale Paris Fr.* 1983, vol. 42, n° 2, p. 187-196, févr. 2013, doi: 10.1016/j.lpm.2012.05.031.
- [73] Laboratoires Bayer, « Résumé des caractéristiques du produit rivaroxaban Xarelto [Internet]. », août 2013, [En ligne]. Disponible sur: http://81.93.3.45/www_espace-bsp_fr/produits/at/xarelto10_at_20090121.pdf
- [74] Laboratoires Boehringer, « Résumé des caractéristiques du produit dabigatran Pradaxa », août 2013, [En ligne]. Disponible sur: <http://www.boehringer->
-

ingelheim.fr/content/dam/internet/opu/fr_FR/documents/produits/AT/pradaxa_-_ct-5528.pdf.

- [75] M. Gegu, P. Chevalet, F.-X. Piloquet, G. Berrut, et L. D. Decker, « Caractéristiques générales des nouveaux anticoagulants oraux », *Gériatrie Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.*, vol. 11, n° 1, p. 4-9, déc. 2013, doi: 10.1684/pnv.2013.0446.
- [76] Laboratoire Bristol-Myers, « Résumé des caractéristiques du produit apixaban Eliquis [Internet] », août 2013, [En ligne]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110518102349/anx_102349_fr.pdf
- [77] S. Bornet, C. Dolapsakis, P.-A. Petignat, et N. Gobin, « [Direct oral anticoagulants : some practical considerations] », *Rev. Med. Suisse*, vol. 12, n° 529, p. 1453-1459, sept. 2016.
- [78] Flem LLSamama M-M, Emile C, et Flem LL, « Influence des nouveaux anticoagulants sur les examens de la coagulation », *EM-Consulte*, juin 2013. <https://www.em-consulte.com/article/835987/influence-des-nouveaux-anticoagulants-sur-les-exam>
- [79] T. Baglin, A. Hillarp, A. Tripodi, I. Elalamy, H. Buller, et W. Ageno, « Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis », *J. Thromb. Haemost. JTH*, janv. 2013, doi: 10.1111/jth.12149.
- [80] F. MULLIER^{1,2*}, J. DOUXFILS^{1*}, A. TAMIGNIAU², J.-M. DOGNÉ¹, M.-H. HORELLOU³, C. FLAUJAC³, B. CHATELAIN², M.M.SAMAMA³, I. GOUIN-THIBAUT³, « Suivi biologique des patients sous nouveaux anticoagulants oraux : qui, quand, comment ? », juillet 2014. https://www.researchgate.net/publication/265335911_Suivi_biologique_des_patients_sous_nouveaux_anticoagulants_oraux_qui_quand_comment
- [81] A. Tamigniau, J. Douxfils, J.-B. Nicolas, et B. Devalet, « Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux ? », 5 février 2014. https://www.researchgate.net/publication/260106194_Pourquoi_quand_et_comment_doser_les_nouveaux_anticoagulants_oraux
- [82] Anne Angelillo-Scherrer¹ et pipette R swiss laboratory medicine, « Les anticoagulants oraux directs dans la pratique médicale: implications pour le laboratoire d'hémostase », Desember 2014.
- [83] J. Douxfils, F. Mullier, C. Loosen, C. Chatelain, B. Chatelain, et J.-M. Dogné, « Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature », *Thromb. Res.*, vol. 130, n° 6, p. 956-966, déc. 2012, doi: 10.1016/j.thromres.2012.09.004.
- [84] J. Douxfils, C. Chatelain, B. Chatelain, J.-M. Dogné, et F. Mullier, « Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide », *Thromb. Haemost.*, vol. 110, n° 2, p. 283-294, août 2013, doi: 10.1160/TH12-12-0898.
- [85] D. Girard, « Validation en portée B du dosage des anticoagulants oraux directs au CHU de Bordeaux (Hôpital Pellegrin): dabigatran, rivaroxaban, apixaban », 2015.
- [86] Christophe Martinaud et Laboratoire de Biologie Médicale, IHIA Laveran, Boulevard Laveran, 13013 Marseille, France., « Surveillance des anticoagulants oraux directs - EM consulte », 26 novembre 2017. <https://www.em-consulte.com/article/1181505/surveillance-des-anticoagulants-oraux-directs>
- [87] J. Bebot, « Les anticoagulants oraux directs inhibiteurs du IIa et du Xa: surveillance biologique et gestion des accidents thérapeutiques ».
-

- [88] H. Heidbuchel *et al.*, « Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation », *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.*, vol. 17, n° 10, p. 1467-1507, oct. 2015, doi: 10.1093/europace/euv309.
- [89] Dominique Stephan, Elena-Mihaela Cordeanu, et Alix Faller, « John Libbey Eurotext - Médecine thérapeutique - Les anticoagulants oraux directs, pharmacologie et principales indications ». https://www.jle.com/en/revues/met/e-docs/les_anticoagulants_oraux_directs_pharmacologie_et_principales_indications_311130/article.phtml
- [90] M. Aubry, « Nouveaux anticoagulants oraux: applications et recommandations en odontologie ».
- [91] C. Lafuente-Lafuente, C. Oasi, et J. Belmin, « Les traitements anticoagulants oraux chez les personnes âgées : faut-il encore prescrire des antivitamines K ? », *Presse Médicale*, vol. 48, n° 2, p. 154-164, févr. 2019, doi: 10.1016/j.lpm.2018.11.010.
- [92] Ouafars H, « Le management des risques hémorragiques liés à l'usages des anticoagulants, Royaume du Maroc, Université Mohammed de V de Rabat », 2020.
- [93] C. Hoffmann, C. Leven, R. Le Mao, C. De Moreuil, et K. Lacut, « Anticoagulants oraux directs : dans quelles indications ? Lequel prescrire ? Pour ou contre chez les personnes fragiles et dans les situations atypiques ? Quelle surveillance et gestion des accidents hémorragiques ? », *Rev. Médecine Interne*, vol. 41, n° 9, p. 598-606, sept. 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.026.
- [94] MÉAR François-Xavier, « les nouveaux anticoagulants oraux en médecine générale : modalités de prescription et perception par les généralistes, université de NANTES », 2014.
- [95] S. Faure et J. Buxeraud, « Les anticoagulants oraux directs ou AOD », *Actual. Pharm.*, vol. 53, n° 541, p. 1-10, déc. 2014, doi: 10.1016/j.actpha.2014.09.018.
- [96] S. M. Lupi et A. Rodriguez y Baena, « Patients Taking Direct Oral Anticoagulants (DOAC) Undergoing Oral Surgery: A Review of the Literature and a Proposal of a Peri-Operative Management Protocol », *Healthcare*, vol. 8, n° 3, p. 281, août 2020, doi: 10.3390/healthcare8030281.
- [97] E. Ollier et X. Delavenne, « Données pharmacologiques utiles pour une bonne utilisation des anticoagulants oraux directs », *Thérapie*, vol. 70, n° 3, Art. n° 3, mai 2015, doi: 10.2515/therapie/2014206.
- [98] M. DJEBBAR, « À qui prescrire les NACOs plutôt que les AVK ? », janvier 2014. <https://www.realites-cardiologiques.com/2014/02/12/a-qui-prescrire-les-nacos-plutot-que-les-avk%E2%80%89/>
- [99] C. T. Ruff *et al.*, « Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials », *The Lancet*, vol. 383, n° 9921, p. 955-962, mars 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- [100] A. Godier et A.-C. Martin, « Les antidotes des anticoagulants oraux directs », *JMV-J. Médecine Vasc.*, vol. 42, n° 2, p. 77, mars 2017, doi: 10.1016/j.jdmv.2017.01.054.
- [101] P. Albaladejo *et al.*, « Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). », *Réactualisation Propos. Groupe D'Intérêt En Hémostase Périopératoire GIHPInternet*, 2016.
- [102] C. Hoffmann, C. Leven, R. Le Mao, C. De Moreuil, et K. Lacut, « Anticoagulants oraux directs : dans queles indications ? Lequel prescrire ? Pour ou contre chez les
-

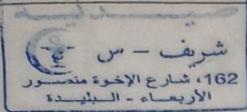
- personnes fragiles et dans les situations atypiques ? Quelle surveillance et gestion des accidents hémorragiques ? », *Rev. Médecine Interne*, vol. 41, n° 9, p. 598-606, sept. 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.026.
- [103] C. Lafuente-Lafuente, C. Oasi, et J. Belmin, « Anticoagulation du sujet âgé : les AOD vont-ils remplacer la warfarine ? », *Anticoagulation du sujet âgé : les AOD vont-ils remplacer la warfarine ? | Univadis*, 7 décembre 2018. <https://www.univadis.fr/index.php/viewarticle/anticoagulation-du-sujet-age-les-aod-vont-ils-remplacer-la-warfarine>
- [104] F. Scaglione, « New Oral Anticoagulants: Comparative Pharmacology with Vitamin K Antagonists », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 52, n° 2, p. 69-82, févr. 2013, doi: 10.1007/s40262-012-0030-9.
- [105] K. A. Bauer, « Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 9, p. 12-19, juill. 2011, doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04321.x.
- [106] JW Cheng, « Anticoagulants oraux non antagonistes de la vitamine K dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires : données probantes et questions sans réponse, MCPHS University, Boston, États-Unis. Article de révision », janv. 2013.
- [107] Ratano D, Beuret P, Dunner S, et Rossier A, « Dabigatran, rivaroxaban et apixaban: le point sur les nouveaux anticoagulants oraux. Rev Med Suisse. », p. Feb20;9(379):431-7, 2013.
- [108] Levi M, Erenberg ES, et Kamphuisen PW, « Anticoagulants vieux et nouveau. ».
- [109] Dinet J, Hillson E, et Bakhai A, « Costs of atrial fibrillation in six European countries: anticoagulation with VKA and dabigatran. », p. 23(8):931-937, 2020.
- [110] PharmacoEconomics, Éd., « Cost-Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review" », 2021.
- [111] HAS (Haute Autorité de Santé, Éd., « Fibrillation auriculaire non valvulaire: Quelle place pour les anticoagulants oraux ? [Internet] ». 2013. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/fibrillation_auriculaire_-_recommandations_de_bon_usage_des_anticoagulants_oraux.pdf
- [112] Lau, J. F, Barnes, G. D, et Streiff, « Anticoagulation Therapy. Springer. », [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-73709-6>
- [113] A. P. Carnicelli *et al.*, « Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex », *Circulation*, vol. 145, n° 4, p. 242-255, janv.2022, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355.
- [114] « Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) », *Acta Endosc.*, vol. 28, n° 2, p. 151-155, avr. 1998, doi: 10.1007/BF03019434.
- [115] M. C. Rochat, O. Lamy, et D. Aujesky, « Peut-on évaluer le risque hémorragique lors d'anticoagulation orale ? », *Rev Med Suisse*, vol. 131, p. 2461-2465, oct. 2007.
- [116] Dr BOUZIDI, « Syndrome hémorragique Faculté de médecine de Sétif », mars 2020.
- [117] « recommandations_festion_peri_operatoire_2015_argumentaire.pdf ». Consulté le: 26 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_festion_peri_operatoire_2015_argumentaire.pdf
- [118] Alphonse Doutriaux, « Risques liés aux implants dentaires », 10 janvier 2023. <https://walter-learning.com/blog/sante/chirurgien-dentiste/risques-implants-dentaires>
-

- [119] B. Hallé et G. Drouhet, « Risque hémorragique et prise en charge chirurgicale d'un patient sous nouvel anticoagulant oral (NACO) », *L'Information Dentaire*, 23 septembre 2021. <https://www.information-dentaire.fr/formations/risque-hmorragique-et-prise-en-charge-chirurgicale-dun-patient-sous-nouvel-anticoagulant-oral-naco/>
- [120] Madame Margot COHEN, « Gestion peri- opératoire des patient sous anticoagulants oraux au cours d'une chirurgie dentaire Etude sur 57patient au CHU de Nice », 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02464713/document>
- [121] « Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. Recommandations », *Médecine Buccale Chir. Buccale*, vol. 21, p. S5-S14, 2015, doi: 10.1051/mbcb/2015036.
- [122] C. Authier, « Nouveaux anticoagulants: données actuelles et prise en charge en chirurgie orale », 2015, doi: [ffdumas-01267700](https://doi.org/10.1051/mbcb/2015036).
- [123] C. Ward, G. Conner, G. Donnan, A. Gallus, et S. McRae, « Practical management of patients on apixaban: a consensus guide », *Thromb. J.*, vol. 11, n° 1, p. 27, 2013, doi: 10.1186/1477-9560-11-27.
- [124] G. Pernod *et al.*, « Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013 », *Ann. Fr. Anesth. Réanimation*, vol. 32, n° 10, p. 691-700, oct. 2013, doi: 10.1016/j.annfar.2013.04.016.
- [125] Sié P, et al, « Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct : Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) - EM consulte », 18 juin 2011. <https://www.em-consulte.com/article/573493/chirurgies-et-actes-invasifs-chez-les-patients-tra>
- [126] Rose A, Pharm D et coll, « Periprocedural Anticoagulation R Adult R Inpatient and Ambulatory R Clinical Practice Guideline, UWHealth », 2013.
- [127] Mélanie Aubry, « Nouveaux anticoagulants oraux : applications et recommandations en odontologie.Sciences du Vivant [q-bio] », 2014.
- [128] Y. Nizamaldin et J. Samson, « Hémostase locale en Chirurgie orale. 2^{ème} partie : efficacité de la colle de fibrine », *Médecine Buccale Chir. Buccale*, vol. 18, n° 3, p. 193-210, août 2012, doi: 10.1051/mbcb/2012028.
- [129] E. Masson, « Urgences dentaires dans la pratique quotidienne », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/20569/urgences-dentaires-dans-la-pratique-quotidienne>
- [130] Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale., « Emploi des vasoconstricteurs en odonto-stomatologie : Recommandations », 2003, [En ligne]. Disponible sur: http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_vasoconstricteurs.pdf
- [131] Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale, « Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire », 2006, [En ligne]. Disponible sur: http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_avk.pdf
- [132] Roche Y, « Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne | Livre | 9782294708664 ». <https://www.elsevier-masson.fr/risques-medicaux-au-cabinet-dentaire-en-pratique-quotidienne-9782294708664.html>
-

- [133] Haute Autorité de Santé (HAS)., « Rapport d'évaluation technologique : Hémostatiques chirurgicaux. [Internet]. », 2011. [En ligne]. Disponible sur : http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/rapport_hemostatiques_27052011_vd.pdf
- [134] Institut de veille sanitaire (INVS), « Froid et santé : éléments de synthèse bibliographique et perspectives : rapport d'investigation [Internet] », [En ligne]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/2004/froid_et_sante/rapport_froid_et_sante.pdf
- [135] E. Masson, « Extractions dentaires chez l'enfant présentant une maladie hémorragique constitutionnelle : protocole thérapeutique et résultats », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/95221/article/extractions-dentaires-chez-l-enfant-presentant-une>
- [136] CHRISTIAN MILIN., « Nouveaux anticoagulants. Propositions de prise en charge en chirurgie orale. », juin 2013.
- [137] Motlagh KK, Loeb L, Legrand W, Daelemans P, Van Reck J, « Prévention des saignements postopératoires chez des patients sous anticoagulants oraux : Effets de l'acide tranexamique. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* ».
-

Annexes

Annexe 1 :

| | Trombix | | | Biopexa | | Pradaxa | |
|---|---------|------|------|---------|-----|---------|-------|
| | 10mg | 15mg | 20mg | 2.5mg | 5mg | 110mg | 150mg |
|  | | 48 | 24 | | | | |
|  | 02 | | | | | | |
|  | 0 | 12 | 30 | 6 | 6 | 0 | 0 |
|  | 10 | | 03 | | 02 | | |
|  | | | 12 | | | | |

Annexe2 :

| | trombix | | | Pisopexa | | Pradaxa | |
|---|---------|------|------|----------|-----|---------|------|
| | 10mg | 15mg | 20mg | 2,5mg | 5mg | 10mg | 15mg |
|  | | 03 | 11 | | | | |
|  | 20 | 10 | 05 | | 02 | | |
|  | | 12 | 12 | | | | |
|  | | 3 | 26 | | | | 9 |
|  | | 03 | | 01 | 01 | 02 | 02 |
|  | | 20 | 14 | | | | |

Annexe3 :

Faculté de médecine de blida
 Département de médecine dentaire
 CHU Frantz Fanon
 Unité Zabana
 Service de Pathologie et chirurgie buccale

❖ Étude épidémiologique sur les maladies traitées par les NACOS
 au niveau des cabinets médicaux de cardiologie à Blida en 2022 :

- Age du patient :

| [0-10] | [10-20] | [20-30] | [30-40] | [40-50] | [50-60] | [60-70] | [70-80] | +80 ans |
|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | | (+) | +++ | +++ | +++ | +++ | (+) |

- Sexe du patient :

Homme Femme

- Maladies et type de la molécule :

1. Indications curatives :

| Type de la maladie | Type de la molécule | | | | | | | |
|---|---------------------|-------|-------|---------|------|---------|--------|---------|
| | TROMBIX | | | BIOPEXA | | PRADAXA | | SINTROM |
| | 10 mg | 15 mg | 20 mg | 2,5 mg | 5 mg | 110 mg | 150 mg | 4 mg |
| Thrombose veineuse profonde (TVP) | | ✓ | ✓ | | | | | ✓✓ |
| Embolie pulmonaire (EP) | | ✓ | ✓ | | | | | ✓✓ |
| Arythmie complète par fibrillation auriculaire ACFA + Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique | | ✓ | ✓ | | | | | ✓✓ |

| | | | | | | | |
|--|---|---|--|--|--|--|---|
| Thrombo-embolie artérielle | X | X | | | | | X |
| Infarctus du myocarde + Thrombus ou ACFA | X | X | | | | | X |

2. Indications préventives :

| Type de la maladie | Type de la molécule | | | | | | | |
|---|---------------------|-------|-------|---------|------|---------|--------|---------|
| | TROMBIX | | | BIOPEXA | | PRADAXA | | SINTROM |
| | 10 mg | 15 mg | 20 mg | 2,5 mg | 5 mg | 110 mg | 150 mg | 4 mg |
| Prévention des thromboses chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. | | X | X | | | | | X |
| Prévention des thromboses après une intervention chirurgicale, telle que la chirurgie orthopédique ou abdominale. | | X | X | | | | | X |
| Prévention des récurrences de TVP. (traitement de 6 à 9 mois en fonction de l'étiologie) | | X | X | | | | | X |
| Prévention des récurrences d'EP. | | X | X | | | | | X |
| Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire ou d'autres troubles du rythme cardiaque... | | X | X | | | | | X |
| Prévention des thromboses chez les patients atteints du cancer. | | X | X | | | | | X |
| Prévention des thromboses chez les patients atteints du syndrome des anti-phospholipides. | | X | X | | | | | X |

07 MAI 2023

Signature du praticien :

DR. M. KHEYAR
CARDIOLOGUE
 06 Boufarik, Boufarik (Fouara)
 N° de téléphone: 091268
 Tél.: 025 48 19 62

| | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|--|--|--|--|--|----|
| Thrombo-embolie artérielle | | + | X | | | | | | X |
| Infarctus du myocarde + Thrombus ou ACFA | | | + | | | | | | XX |

2. Indications préventives :

| Type de la maladie | Type de la molécule | | | | | | | |
|---|---------------------|-------|-------|---------|------|---------|--------|---------|
| | TROMBIX | | | BIOPEXA | | PRADAXA | | SINTROM |
| | 10 mg | 15 mg | 20 mg | 2,5 mg | 5 mg | 110 mg | 150 mg | 4 mg |
| Prévention des thromboses chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. | | X | X | | | | | X |
| Prévention des thromboses après une intervention chirurgicale, telle que la chirurgie orthopédique ou abdominale. | | X | X | | | | | X |
| Prévention des récurrences de TVP. (traitement de 6 à 9 mois en fonction de l'étiologie) | | X | X | | | | | X |
| Prévention des récurrences d'EP. | | X | X | | | | | X |
| Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire ou d'autres troubles du rythme cardiaque... | | X | X | | | | | X |
| Prévention des thromboses chez les patients atteints du cancer. | | X | X | | | | | X |
| Prévention des thromboses chez les patients atteints du syndrome des anti-phospholipides. | | X | X | | | | | X |

Signature du praticien :

Dr. BELMAHDI Larbi
CARDIOLOGUE
 100 Chemin de Boufarik

