



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2025

Thèse N°133

La prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux au service de cardiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (étude rétrospective 2021–2024)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/04/2025

PAR

Mlle. Fatima Ezzahra LAGSYER

Née le 24 Mars 1998 à Lmharra Rehamna

Médecin interne au CHU Mohammed VI de Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Antivitamines K – Anticoagulants oraux directs – Accident hémorragique

Facteurs de risque – Gravité – Prévention

JURY

| | | |
|----|--|--------------|
| M. | A. BOUZERDA | PRÉSIDENT |
| | Professeur de Cardiologie | |
| M. | H. JALLAL | RAPPORTEUR |
| | Professeur de Cardiologie | |
| M. | A. ABDOU | |
| | Professeur de Chirurgie cardiovasculaire | |
| M. | N. ATMANI | |
| | Professeur de Chirurgie cardiovasculaire | |
| | | JUGES |



﴿وَلَقَدْ آتَيْنَا دَاؤُودَ وَسُلَيْمَانَ عِلْمًا
وَقَالَا الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي فَضَلَّنَا عَلَى كَثِيرٍ
مِّنْ عِبَادِهِ الْمُؤْمِنِينَ﴾

صدق الله العظيم

سورة النمل
الآية 15

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

رَبِّ اوْزِغِنِيْ أَنْ أَشْكُرْ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَى وَالدَّيْ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَصْلِحَ لِي فِي ذُرِّيَّتِيْ إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي
مِنَ الْمُسْلِمِينَ

سورة الاحقاف، آية 15



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune Considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



Liste des Professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoriaires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR
Vice doyen de la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen des Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen Chargé de la Pharmaci : Pr. Oualid ZIRAOUI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Liste nominative du personnel enseignants chercheurs permanent

| N° | Nom et Prénom | Cadre | Spécialités |
|----|------------------------|-------|---|
| 01 | ZOUHAIR Said (Doyen) | P.E.S | Microbiologie |
| 02 | BOUSKRAOUI Mohammed | P.E.S | Pédiatrie |
| 03 | CHOULLI Mohamed Khaled | P.E.S | Neuro pharmacologie |
| 04 | KHATOURI Ali | P.E.S | Cardiologie |
| 05 | NIAMANE Radouane | P.E.S | Rhumatologie |
| 06 | AIT BENALI Said | P.E.S | Neurochirurgie |
| 07 | KRATI Khadija | P.E.S | Gastro-entérologie |
| 08 | SOUMMANI Abderraouf | P.E.S | Gynécologie–obstétrique |
| 09 | RAJI Abdelaziz | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 10 | SARF Ismail | P.E.S | Urologie |
| 11 | MOUTAOUKIL Abdeljalil | P.E.S | Ophtalmologie |
| 12 | AMAL Said | P.E.S | Dermatologie |
| 13 | ESSAADOUNI Lamiaa | P.E.S | Médecine interne |
| 14 | MANSOURI Nadia | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |

| | | | |
|----|--------------------------------|-------|-----------------------------|
| 15 | MOUTAJ Redouane | P.E.S | Parasitologie |
| 16 | AMMAR Haddou | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 17 | CHAKOUR Mohammed | P.E.S | Hématologie biologique |
| 18 | EL FEZZAZI Redouane | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 19 | YOUNOUS Said | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 20 | BENELKHAIT BENOMAR Ri-douan | P.E.S | Chirurgie générale |
| 21 | ASMOUKI Hamid | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 22 | BOUMZEBRA Drissi | P.E.S | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 23 | CHELLAK Saliha | P.E.S | Biochimie-chimie |
| 24 | LOUZI Abdelouahed | P.E.S | Chirurgie-générale |
| 25 | AIT-SAB Imane | P.E.S | Pédiatrie |
| 26 | GHANNANE Houssine | P.E.S | Neurochirurgie |
| 27 | ABOULFALAH Abderrahim | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 28 | OULAD SAIAD Mohamed | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 29 | DAHAMI Zakaria | P.E.S | Urologie |
| 30 | EL HATTAOUI Mustapha | P.E.S | Cardiologie |
| 31 | ELFIKRI Abdelghani | P.E.S | Radiologie |
| 32 | KAMILI El Ouafi El Aouni | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 33 | MAOULAININE Fadl mrabih rabou | P.E.S | Pédiatrie (Néonatalogie) |
| 34 | MATRANE Aboubakr | P.E.S | Médecine nucléaire |
| 35 | AMINE Mohamed | P.E.S | Epidémiologie Clinique |
| 36 | EL ADIB Ahmed Rhassane | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 37 | ADMOU Brahim | P.E.S | Immunologie |
| 38 | CHERIF IDRISI EL GANOUNI Nاجات | P.E.S | Radiologie |
| 39 | ARSALANE Lamiae | P.E.S | Microbiologie-virologie |
| 40 | BOUKHIRA Abderrahman | P.E.S | Biochimie-chimie |
| 41 | TASSI Noura | P.E.S | Maladies infectieuses |
| 42 | MANOUDI Fatiha | P.E.S | Psychiatrie |
| 43 | BOURROUS Monir | P.E.S | Pédiatrie |
| 44 | NEJMI Hicham | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 45 | LAOUAD Inass | P.E.S | Néphrologie |
| 46 | EL HOUDZI Jamila | P.E.S | Pédiatrie |
| 47 | FOURAJI Karima | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 48 | KHALLOUKI Mohammed | P.E.S | Anesthésie-réanimation |

| | | | |
|----|--------------------------|-------|---|
| 49 | BSISS Mohammed Aziz | P.E.S | Biophysique |
| 50 | EL OMRANI Abdelhamid | P.E.S | Radiothérapie |
| 51 | SORAA Nabila | P.E.S | Microbiologie-virologie |
| 52 | KHOUCHANI Mouna | P.E.S | Radiothérapie |
| 53 | JALAL Hicham | P.E.S | Radiologie |
| 54 | EL ANSARI Nawal | P.E.S | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 55 | AMRO Lamyae | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 56 | OUALI IDRISI Mariem | P.E.S | Radiologie |
| 57 | RABBANI Khalid | P.E.S | Chirurgie générale |
| 58 | EL BOUCHTI Imane | P.E.S | Rhumatologie |
| 59 | EL BOUIHI Mohamed | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 60 | ABOU EL HASSAN Taoufik | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 61 | QAMOUSS Youssef | P.E.S | Anesthésie reanimation |
| 62 | ZYANI Mohammad | P.E.S | Médecine interne |
| 63 | QACIF Hassan | P.E.S | Médecine interne |
| 64 | BEN DRISS Laila | P.E.S | Cardiologie |
| 65 | ABOUSSAIR Nisrine | P.E.S | Génétique |
| 66 | LAKMICHI Mohamed Amine | P.E.S | Urologie |
| 67 | HOCAR Ouafa | P.E.S | Dermatologie |
| 68 | EL KARIMI Saloua | P.E.S | Cardiologie |
| 69 | SAMLANI Zouhour | P.E.S | Gastro-entérologie |
| 70 | AGHOUTANE El Mouhtadi | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 71 | ABOUCHADI Abdeljalil | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 72 | KRIET Mohamed | P.E.S | Ophtalmologie |
| 73 | RAIS Hanane | P.E.S | Anatomie Pathologique |
| 74 | TAZI Mohamed Illias | P.E.S | Hématologie Clinique |
| 75 | EL MGHARI TABIB Ghizlane | P.E.S | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 76 | DRAISS Ghizlane | P.E.S | Pédiatrie |
| 77 | EL IDRISI SLITINE Nadia | P.E.S | Pédiatrie |
| 78 | BOURRAHOUAT Aicha | P.E.S | Pédiatrie |
| 79 | ZAHLANE Kawtar | P.E.S | Microbiologie- virology |
| 80 | BOUKHANNI Lahcen | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 81 | HACHIMI Abdelhamid | P.E.S | Réanimation médicale |
| 82 | LOUHAB Nisrine | P.E.S | Neurologie |
| 83 | ZAHLANE Mouna | P.E.S | Médecine interne |
| 84 | BENJILALI Laila | P.E.S | Médecine interne |
| 85 | NARJIS Youssef | P.E.S | Chirurgie générale |

| | | | |
|-----|------------------------|-------|---|
| 86 | HAJJI Ibtissam | P.E.S | Ophthalmologie |
| 87 | LAGHMARI Mehdi | P.E.S | Neurochirurgie |
| 88 | BENCHAMKHA Yassine | P.E.S | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 89 | CHAFIK Rachid | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 90 | EL HAOURY Hanane | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 91 | ABKARI Imad | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 92 | MOUFID Kamal | P.E.S | Urologie |
| 93 | EL BARNI Rachid | P.E.S | Chirurgie générale |
| 94 | BOUCHENTOUF Rachid | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 95 | BASRAOUI Dounia | P.E.S | Radiologie |
| 96 | BELKHOU Ahlam | P.E.S | Rhumatologie |
| 97 | ZAOUI Sanaa | P.E.S | Pharmacologie |
| 98 | MSOUGAR Yassine | P.E.S | Chirurgie thoracique |
| 99 | RADA Noureddine | P.E.S | Pédiatrie |
| 100 | MOUAFFAK Youssef | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 101 | ZIADI Amra | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 102 | ANIBA Khalid | P.E.S | Neurochirurgie |
| 103 | ROCHDI Youssef | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 104 | FADILI Wafaa | P.E.S | Néphrologie |
| 105 | ADALI Imane | P.E.S | Psychiatrie |
| 106 | HAROU Karam | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 107 | BASSIR Ahlam | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 108 | FAKHIR Bouchra | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 109 | BENHIMA Mohamed Amine | P.E.S | Traumatologie-orthopédie |
| 110 | EL KHAYARI Mina | P.E.S | Réanimation médicale |
| 111 | AISSAOUI Younes | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 112 | BAIZRI Hicham | P.E.S | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 113 | ATMANE El Mehdi | P.E.S | Radiologie |
| 114 | EL AMRANI Moulay Driss | P.E.S | Anatomie |
| 115 | BELBARAKA Rhizlane | P.E.S | Oncologie médicale |
| 116 | ALJ Soumaya | P.E.S | Radiologie |
| 117 | OUNABA Sofia | P.E.S | Physiologie |
| 118 | EL HAUATI Rachid | P.E.S | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 119 | BENALI Abdeslam | P.E.S | Psychiatrie |
| 120 | MLIHA TOUATI Mohammed | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 121 | MARGAD Omar | P.E.S | Traumatologie-orthopédie |
| 122 | KADDOURI Said | P.E.S | Médecine interne |

| | | | |
|-----|---------------------------|-------|---|
| 123 | ZEMRAOUI Nadir | P.E.S | Néphrologie |
| 124 | EL KHADER Ahmed | P.E.S | Chirurgie générale |
| 125 | DAROUASSI Youssef | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 126 | BENJELLOUN HARZIMI Amine | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 127 | FAKHRI Anass | P.E.S | Histologie-embyologie cytogénétique |
| 128 | SALAMA Tarik | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 129 | CHRAA Mohamed | P.E.S | Physiologie |
| 130 | ZARROUKI Youssef | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 131 | AIT BATAHAR Salma | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 132 | ADARMOUCH Latifa | P.E.S | Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| 133 | BELBACHIR Anass | P.E.S | Anatomie pathologique |
| 134 | HAZMIRI Fatima Ezzahra | P.E.S | Histologie-embyologie cytogénétique |
| 135 | EL KAMOUNI Youssef | P.E.S | Microbiologie-virologie |
| 136 | SERGHINI Issam | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 137 | EL MEZOUARI El Mostafa | P.E.S | Parasitologie mycology |
| 138 | ABIR Badreddine | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 139 | GHAZI Mirieme | P.E.S | Rhumatologie |
| 140 | ZIDANE Moulay Abdelfettah | P.E.S | Chirurgie thoracique |
| 141 | LAHKIM Mohammed | P.E.S | Chirurgie générale |
| 142 | MOUHSINE Abdelilah | P.E.S | Radiologie |
| 143 | TOURABI Khalid | P.E.S | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 144 | BELHADJ Ayoub | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 145 | BOUZERDA Abdelmajid | P.E.S | Cardiologie |
| 146 | ARABI Hafid | P.E.S | Médecine physique et réadaptation Fonctionnelle |
| 147 | ABDELFETTAH Youness | P.E.S | Rééducation et réhabilitation fonctionnelle |
| 148 | REBAHI Houssam | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 149 | BENNAOUI Fatiha | P.E.S | Pédiatrie |
| 150 | ZOUIZRA Zahira | P.E.S | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 151 | SEDDIKI Rachid | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |
| 152 | SEBBANI Majda | Pr Ag | Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiene |
| 153 | ABDOU Abdessamad | Pr Ag | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 154 | HAMMOUNE Nabil | Pr Ag | Radiologie |
| 155 | ESSADI Ismail | Pr Ag | Oncologie médicale |
| 156 | ALJALIL Abdelfattah | Pr Ag | Oto-rhino-laryngologie |

| | | | |
|-----|------------------------|--------|---|
| 157 | LAFFINTI Mahmoud Amine | Pr Ag | Psychiatrie |
| 158 | RHARRASSI Issam | Pr Ag | Anatomie-patologique |
| 159 | ASSERRAJI Mohammed | Pr Ag | Néphrologie |
| 160 | JANAH Hicham | Pr Ag | Pneumo-phtisiologie |
| 161 | NASSIM SABAH Taoufik | Pr Ag | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 162 | ELBAZ Meriem | Pr Ag | Pédiatrie |
| 163 | BELGHMAIDI Sarah | Pr Ag | Ophtalmologie |
| 164 | FENANE Hicham | Pr Ag | Chirurgie thoracique |
| 165 | GEBRATI Lhoucine | MC Hab | Chimie |
| 166 | FDIL Naima | MC Hab | Chimie de coordination bio-organique |
| 167 | LOQMAN Souad | MC Hab | Microbiologie et toxicologie environnementale |
| 168 | BAALLAL Hassan | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 169 | BELFQUIH Hatim | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 170 | AKKA Rachid | Pr Ag | Gastro-entérologie |
| 171 | BABA Hicham | Pr Ag | Chirurgie générale |
| 172 | MAOUJOUD Omar | Pr Ag | Néphrologie |
| 173 | SIRBOU Rachid | Pr Ag | Médecine d'urgence et de catastrophe |
| 174 | EL FILALI Oualid | Pr Ag | Chirurgie Vasculaire périphérique |
| 175 | EL- AKHIRI Mohammed | Pr Ag | Oto-rhino-laryngologie |
| 176 | HAJJI Fouad | Pr Ag | Urologie |
| 177 | OUMERZOUK Jawad | Pr Ag | Neurologie |
| 178 | JALLAL Hamid | Pr Ag | Cardiologie |
| 179 | ZBITOU Mohamed Anas | Pr Ag | Cardiologie |
| 180 | RAISSI Abderrahim | Pr Ag | Hématologie clinique |
| 181 | BELLASRI Salah | Pr Ag | Radiologie |
| 182 | DAMI Abdallah | Pr Ag | Médecine Légale |
| 183 | AZIZ Zakaria | Pr Ag | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 184 | ELOUARDI Youssef | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |
| 185 | LAHLIMI Fatima Ezzahra | Pr Ag | Hématologie clinique |
| 186 | EL FAKIRI Karima | Pr Ag | Pédiatrie |
| 187 | NASSIH Houda | Pr Ag | Pédiatrie |
| 188 | LAHMINI Widad | Pr Ag | Pédiatrie |
| 189 | BENANTAR Lamia | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 190 | EL FADLI Mohammed | Pr Ag | Oncologie médicale |
| 191 | AIT ERRAMI Adil | Pr Ag | Gastro-entérologie |
| 192 | CHETTATTI Mariam | Pr Ag | Néphrologie |

| | | | |
|-----|---------------------------|-------|---|
| 193 | SAYAGH Sanae | Pr Ag | Hématologie |
| 194 | BOUTAKIOUTE Badr | Pr Ag | Radiologie |
| 195 | CHAHBI Zakaria | Pr Ag | Maladies infectieuses |
| 196 | ACHKOUN Abdessalam | Pr Ag | Anatomie |
| 197 | DARFAOUI Mouna | Pr Ag | Radiothérapie |
| 198 | EL-QADIRY Rabiy | Pr Ag | Pédiatrie |
| 199 | ELJAMILI Mohammed | Pr Ag | Cardiologie |
| 200 | HAMRI Asma | Pr Ag | Chirurgie Générale |
| 201 | EL HAKKOUNI Awatif | Pr Ag | Parasitologie mycologie |
| 202 | ELATIQI Oumkeltoum | Pr Ag | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 203 | BENZALIM Meriam | Pr Ag | Radiologie |
| 204 | ABOULMAKARIM Siham | Pr Ag | Biochimie |
| 205 | LAMRANI HANCHI Asmae | Pr Ag | Microbiologie-virologie |
| 206 | HAJHOUJI Farouk | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 207 | EL KHASSOUI Amine | Pr Ag | Chirurgie pédiatrique |
| 208 | MEFTAH Azzelarab | Pr Ag | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 209 | AABBASSI Bouchra | MC | Pédopsychiatrie |
| 210 | DOUIREK Fouzia | MC | Anesthésie-réanimation |
| 211 | SAHRAOUI Houssam Eddine | MC | Anesthésie-réanimation |
| 212 | RHEZALI Manal | MC | Anesthésie-réanimation |
| 213 | ABALLA Najoua | MC | Chirurgie pédiatrique |
| 214 | MOUGUI Ahmed | MC | Rhumatologie |
| 215 | ZOUITA Btissam | MC | Radiologie |
| 216 | HAZIME Raja | MC | Immunologie |
| 217 | SALLAHI Hicham | MC | Traumatologie-orthopédie |
| 218 | BENCHAFAI Ilias | MC | Oto-rhino-laryngologie |
| 219 | EL JADI Hamza | MC | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 220 | AZAMI Mohamed Amine | MC | Anatomie pathologique |
| 221 | FASSI FIHRI Mohamed jawad | MC | Chirurgie générale |
| 222 | BELARBI Marouane | MC | Néphrologie |
| 223 | AMINE Abdellah | MC | Cardiologie |
| 224 | CHETOUI Abdelkhalek | MC | Cardiologie |
| 225 | WARDA Karima | MC | Microbiologie |
| 226 | EL AMIRI My Ahmed | MC | Chimie de Coordination bio-organique |
| 227 | ROUKHSI Redouane | MC | Radiologie |
| 228 | ARROB Adil | MC | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 229 | SBAAI Mohammed | MC | Parasitologie-mycologie |

| | | | |
|-----|---------------------------|----|---|
| 230 | SLIOUI Badr | MC | Radiologie |
| 231 | SBAI Asma | MC | Informatique |
| 232 | CHEGGOUR Mouna | MC | Biochimie |
| 233 | MOULINE Souhail | MC | Microbiologie-virologie |
| 234 | AZIZI Mounia | MC | Néphrologie |
| 235 | BOUHAMIDI Ahmed | MC | Dermatologie |
| 236 | YANISSE Siham | MC | Pharmacie galénique |
| 237 | DOULHOUSNE Hassan | MC | Radiologie |
| 238 | KHALLIKANE Said | MC | Anesthésie-réanimation |
| 239 | BENAMEUR Yassir | MC | Médecine nucléaire |
| 240 | ZIRAOUI Oualid | MC | Chimie thérapeutique |
| 241 | IDALENE Malika | MC | Maladies infectieuses |
| 242 | LACHHAB Zineb | MC | Pharmacognosie |
| 243 | ABOUDOURIB Maryem | MC | Dermatologie |
| 244 | AHBALA Tariq | MC | Chirurgie générale |
| 245 | LALAOUI Abdessamad | MC | Pédiatrie |
| 246 | ESSAFTI Meryem | MC | Anesthésie-réanimation |
| 247 | RACHIDI Hind | MC | Anatomie pathologique |
| 248 | FIKRI Oussama | MC | Pneumo-phtisiologie |
| 249 | EL HAMDAOUI Omar | MC | Toxicologie |
| 250 | EL HAJJAMI Ayoub | MC | Radiologie |
| 251 | BOUMEDIANE El Mehdi | MC | Traumato-orthopédie |
| 252 | RAFI Sana | MC | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 253 | JEBRANE Ilham | MC | Pharmacologie |
| 254 | LAKHDAR Youssef | MC | Oto-rhino-laryngologie |
| 255 | LGHABI Majida | MC | Médecine du Travail |
| 256 | AIT LHAJ El Houssaine | MC | Ophtalmologie |
| 257 | RAMRAOUI Mohammed-Es-said | MC | Chirurgie générale |
| 258 | EL MOUHAFID Faisal | MC | Chirurgie générale |
| 259 | AHMANNA Hussein-choukri | MC | Radiologie |
| 260 | AIT M'BAREK Yassine | MC | Neurochirurgie |
| 261 | ELMASRIOUI Joumana | MC | Physiologie |
| 262 | FOURA Salma | MC | Chirurgie pédiatrique |
| 263 | LASRI Najat | MC | Hématologie clinique |
| 264 | BOUKTIB Youssef | MC | Radiologie |
| 265 | MOUROUTH Hanane | MC | Anesthésie-réanimation |
| 266 | BOUZID Fatima zahrae | MC | Génétique |

| | | | |
|-----|---------------------------|----|-----------------------------|
| 267 | MRHAR Soumia | MC | Pédiatrie |
| 268 | QUIDDI Wafa | MC | Hématologie |
| 269 | BEN HOUMICHE Taoufik | MC | Microbiologie-virologie |
| 270 | FETOUI Imane | MC | Pédiatrie |
| 271 | FATH EL KHIR Yassine | MC | Traumato-orthopédie |
| 272 | NASSIRI Mohamed | MC | Traumato-orthopédie |
| 273 | AIT-DRISS Wiam | MC | Maladies infectieuses |
| 274 | AIT YAHYA Abdelkarim | MC | Cardiologie |
| 275 | DIANI Abdelwahed | MC | Radiologie |
| 276 | AIT BELAID Wafae | MC | Chirurgie générale |
| 277 | ZTATI Mohamed | MC | Cardiologie |
| 278 | HAMOUCHE Nabil | MC | Néphrologie |
| 279 | ELMARDOULI Mouhcine | MC | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 280 | BENNIS Lamiae | MC | Anesthésie-réanimation |
| 281 | BENDAOUD Layla | MC | Dermatologie |
| 282 | HABBAB Adil | MC | Chirurgie générale |
| 283 | CHATAR Achraf | MC | Urologie |
| 284 | OUMGHAR Nezha | MC | Biophysique |
| 285 | HOUMAID Hanane | MC | Gynécologie-obstétrique |
| 286 | YOUSFI Jaouad | MC | Gériatrie |
| 287 | NACIR Oussama | MC | Gastro-entérologie |
| 288 | BABACHEIKH Safia | MC | Gynécologie-obstétrique |
| 289 | ABDOURAFIQ Hasna | MC | Anatomie |
| 290 | TAMOUR Hicham | MC | Anatomie |
| 291 | IRAQI HOSSAINI Kawtar | MC | Gynécologie-obstétrique |
| 292 | EL FAHIRI Fatima Zahrae | MC | Psychiatrie |
| 293 | BOUKIND Samira | MC | Anatomie |
| 294 | LOUKHNATI Mehdi | MC | Hématologie clinique |
| 295 | ZAHROU Farid | MC | Neurochirurgie |
| 296 | MAAROUI Fathillah Elkarmi | MC | Chirurgie générale |
| 297 | EL MOUSSAOUI Soufiane | MC | Pédiatrie |
| 298 | BARKICHE Samir | MC | Radiothérapie |
| 299 | ABI EL AALA Khalid | MC | Pédiatrie |
| 300 | AFANI Leila | MC | Oncologie médicale |
| 301 | EL MOULOUA Ahmed | MC | Chirurgie pédiatrique |
| 302 | LAGRINE Mariam | MC | Pédiatrie |
| 303 | OULGHOUL Omar | MC | Oto-rhino-laryngologie |

| | | | |
|-----|------------------------------|----|---|
| 304 | AMOCH Abdelaziz | MC | Urologie |
| 305 | ZAHLAN Safaa | MC | Neurologie |
| 306 | EL MAHFOUDI Aziz | MC | Gynécologie-obstétrique |
| 307 | CHEHBOUNI Mohamed | MC | Oto-rhino-laryngologie |
| 308 | LAIRANI Fatima ezzahra | MC | Gastro-entérologie |
| 309 | SAADI Khadija | MC | Pédiatrie |
| 310 | DAFIR Kenza | MC | Génétique |
| 311 | CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama | MC | Neurologie |
| 312 | ABAINU Lahoussaine | MC | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 313 | BENCHANNA Rachid | MC | Pneumo-phtisiologie |
| 314 | TITOU Hicham | MC | Dermatologie |
| 315 | EL GHOUL Naoufal | MC | Traumato-orthopédie |
| 316 | BAHI Mohammed | MC | Anesthésie-réanimation |
| 317 | RAITEB Mohammed | MC | Maladies infectieuses |
| 318 | DREF Maria | MC | Anatomie pathologique |
| 319 | ENNACIRI Zainab | MC | Psychiatrie |
| 320 | BOUSSAIDANE Mohammed | MC | Traumato-orthopédie |
| 321 | JENDOUZI Omar | MC | Urologie |
| 322 | MANSOURI Maria | MC | Génétique |
| 323 | ERRIFAIY Hayate | MC | Anesthésie-réanimation |
| 324 | BOUKOUB Naila | MC | Anesthésie-réanimation |
| 325 | OUACHAOU Jamal | MC | Anesthésie-réanimation |
| 326 | EL FARGANI Rania | MC | Maladies infectieuses |
| 327 | IJIM Mohamed | MC | Pneumo-phtisiologie |
| 328 | AKANOUR Adil | MC | Psychiatrie |
| 329 | ELHANAFI Fatima Ezzohra | MC | Pédiatrie |
| 330 | MERBOUH Manal | MC | Anesthésie-réanimation |
| 331 | BOUROUMANE Mohamed Rida | MC | Anatomie |
| 332 | IJDAA Sara | MC | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 333 | GHARBI Khalid | MC | Gastro-entérologie |
| 334 | ATBIB Yassine | MC | Pharmacie clinique |
| 335 | EL GUAZZAR Ahmed (Militaire) | MC | Chirurgie générale |
| 336 | HENDY Iliass | MC | Cardiologie |
| 337 | MOURAFIQ Omar | MC | Traumato-orthopédie |
| 338 | ZAIZI Abderrahim | MC | Traumato-orthopédie |
| 339 | HATTAB Mohamed Salah Kous- | MC | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |

| | | | |
|-----|----------------------------|----|---|
| | say | | |
| 340 | DEBBAGH Fayrouz | MC | Microbiologie-virologie |
| 341 | OUASSIL Sara | MC | Radiologie |
| 342 | KOYED Aicha | MC | Pédopsychiatrie |
| 343 | DRIOUCH Aicha | MC | Anesthésie-réanimation |
| 344 | TOURAIF Mariem | MC | Chirurgie pédiatrique |
| 345 | BENNAOUI Yassine | MC | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 346 | SABIR Es-said | MC | Chimie bio organique clinique |
| 347 | IBBA Mouhsin | MC | Chirurgie thoracique |
| 348 | LAATITIOUI Sana | MC | Radiothérapie |
| 349 | SAADOUNE Mohamed | MC | Radiothérapie |
| 350 | TLEMCANI Younes | MC | Ophthalmologie |
| 351 | SOLEH Abdelwahed | MC | Traumato-orthopédie |
| 352 | OUALHADJ Hamza | MC | Immunologie |
| 353 | BERGHALOUT Mohamed | MC | Psychiatrie |
| 354 | EL BARAKA Soumaya | MC | Chimie analytique-bromatologie |
| 355 | KARROUMI Saadia | MC | Psychiatrie |
| 356 | ZOUTEN Othmane | MC | Oncologie médicale |
| 357 | EL-OUAKHOUMI Amal | MC | Médecine interne |
| 358 | AJMANI Fatima | MC | Médecine légale |
| 359 | MENJEL Imane | MC | Pédiatrie |
| 360 | BOUCHKARA Wafae | MC | Gynécologie-obstétrique |
| 361 | ASSEM Oualid | MC | Pédiatrie |
| 362 | ELHANAFI Asma | MC | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle |
| 363 | ABDELKHALKI Mohamed Hicham | MC | Gynécologie-obstétrique |
| 364 | ELKASSEH Mostapha | MC | Traumato-orthopédie |
| 365 | EL OUAZZANI Meryem | MC | Anatomie pathologique |
| 366 | HABBAB Mohamed | MC | Traumato-orthopédie |
| 367 | KHAMLIJ Aimad Ahmed | MC | Anesthésie-réanimation |
| 368 | EL KHADRAOUI Halima | MC | Histologie-embryologie-cyto-génétique |
| 369 | ELKHETTAB Fatimazahra | MC | Anesthésie-réanimation |
| 370 | SIDAYNE Mohammed | MC | Anesthésie-réanimation |
| 371 | ZAKARIA Yasmina | MC | Neurologie |
| 372 | BOUKAIDI Yassine | MC | Chirurgie Cardio-vasculaire |



Dédicaces



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

Marcel Proust

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



C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie cette thèse à ... 



A mon cher Dieu, Allah:

Je me permets de vous tutoyer parce que j'ai toujours ressenti ta présence bienveillante, proche et amicale. Mon cher Dieu, je te remercie en premier parce que sans toi, rien ne vaut.

Allah, le plus puissant, qui a illuminé ma voie, qui a facilité mes épreuves, qui a apaisé mon âme aux moments les plus difficiles, je vous dois ce que je suis devenue. Je vous remercie.

أَمْدُكَ رَبِّي حَتَّى الرَّضَا، أَمْدُكَ رَبِّي بَعْد الرَّضَا، أَمْدُكَ رَبِّي حَانَهَا وَأَبْدَاهَا



A mes chers parents :

A qui je dois tout, puisse Dieu vous garder toujours à mes côtés en bonne et parfaite santé...



وَأَخْفِضْ لَهُمَا جَنَاحَ الْذَّلِيلِ مِنَ الرَّحْمَةِ وَقُلْ رَبِّ أَرْحَمَهُمَا كَارِيَافِ صَغِيرًا

À ma chère et douce maman :

A la femme qui m'a donné la vie, celle qui m'a aimé au premier regard et qui a toujours cru en moi. De tous les mots qui existent, aucun ne saurait te transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Tu es à mes yeux l'exemple de bonté, de patience, d'abnégation de soi et d'humilité. Ta patience, tes encouragements, ton soutien et tes sacrifices inébranlables m'ont donné la force d'étudier et le courage d'atteindre mes objectifs. Merci de m'avoir soutenue de manière inconditionnelle, de m'avoir tolérée durant toutes mes périodes de faiblesse, et d'avoir toujours tout mis en œuvre pour mon confort au cours de mes préparations. Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. Sans toi rien de tout ça n'aurait vu le jour. Je te dois ce que je suis aujourd'hui, et je ne t'en remercierai jamais assez. Puisse Dieu, le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie. Je t'aime maman chérie, mon bonheur de tous les jours

A mon très cher père :

Mon modèle

Ma source d'inspiration

Mon repère

Tu as toujours eu les mots pour me motiver, me réconforter, et me remonter le moral. Ton image d'homme humble, ambitieux et consciencieux restera éternellement ancrée dans ma mémoire. J'espère être un jour digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculquée. Je suis si fière d'être ta fille, et si déterminée de te rendre fier de moi, un jour. Tu es ma force et mon bonheur. Que Dieu te protège, et te procure santé, bonheur et longue vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin. Je t'aime papa, tellement

À moi-même :

Cette thèse est dédiée à ma détermination sans faille et à ma passion pour la médecine. À travers d'innombrables heures d'études, de recherches et de défis, cette thèse est le témoignage de ma persévérance, de ma résilience et de ma détermination tout au long de ce parcours académique. Que cette dédicace serve de rappel constant de ma capacité à surmonter les obstacles, à apprendre et à grandir. Que chaque ligne écrite témoigne de ma passion pour la médecine et de mon engagement envers l'amélioration de la santé et du bien-être des autres.

À ma très chère sœur Meryeme :

Il m'est impossible de trouver les mots justes pour exprimer toute la gratitude et l'affection que j'éprouve pour toi. Tu as été mon pilier tout au long de ce parcours, illuminant mes jours de ta présence bienveillante et de tes encouragements. Dans les moments de doute et d'incertitude, ta foi en moi m'a donné la force de persévérer. Ton amour inconditionnel et ta générosité sont des trésors que je chérис profondément. Merci d'être cette âme si précieuse à mes yeux, et de partager cette aventure à mes côtés. Cette réussite est le reflet de notre lien et de tout ce que tu m'as apporté. Je te dédie ce travail, en témoignage de mon affection éternelle.

À mon très cher frère Mohammed :

Tu sais que l'affection et l'amour fraternel que je te porte sont sans limites. Je te dédie ce travail en témoignage de cet amour et de la tendresse que j'ai à ton égard. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçu. J'imploré Dieu qu'il t'apporte bonheur et t'aide à réaliser tes rêves. Je t'aime et je suis fière de toi.

À ma très chère petite sœur Khadija :

Tu es celle qui a comblé ma vie de bonheur depuis le jour de ta naissance. Je suis si fière d'être ta grande sœur, et je serai toujours là pour te guider, te protéger et t'aider à réaliser tes rêves. Je remercie Dieu pour ta présence, car tu es une source constante de joie et de réconfort. Tu es ce petit rayon de soleil qui apporte chaleur et tendresse à mes journées. Tu as toujours cru en moi, et j'espère ne jamais te décevoir, ma petite. Je te souhaite un avenir radieux, une vie pleine de bonheur et beaucoup de réussite. Puisse Dieu te protéger, te procurer santé et longue vie, et exaucer tes vœux les plus chers.

A la mémoire de mes grands-pères

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur. Je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le Miséricordieux, vous accueille dans Son éternel paradis.

A mes grandes mères

Vos prières et vos encouragements ont été pour moi un grand soutien moral. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A mes tantes et oncles, cousins et cousines :

Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé et de longue vie. Que dieu vous garde et vous préserve.

A ma chère amie et sœur de cœur : Nouhaïla Aït Saïd

Je me souviens très bien de notre première rencontre à la faculté de médecine, un moment qui a marqué le début d'une belle aventure. Au fil de ces années d'amitié, nous avons traversé ensemble des moments difficiles, des périodes stressantes et des instants fous. Ces expériences ont solidifié notre complicité, nourrie par nos éclats de rire et les défis que nous avons surmontés main dans la main.

Chaque instant vécu, chaque rire partagé et chaque promesse échangée occupent une place spéciale dans mon cœur, gravés pour l'éternité. Les mots me manquent pour exprimer pleinement l'immense appréciation que je ressens pour notre amitié. Que Dieu te protège et t'accorde tout le bonheur que tu mérites. J'espère sincèrement que notre amitié se renforcera au fil des années à venir.

À ma confidente, ma meilleure amie, ma sœur de cœur :

Meriem Laktatni

Ces huit années d'études médicales, dont deux années d'internat, ont été une expérience inoubliable que je suis heureuse d'avoir partagée avec toi. Ton soutien indéfectible, ta détermination et ton esprit de camaraderie ont grandement enrichi mon parcours.

Nous avons traversé ensemble des moments de joie, de stress et de réussite, et ta présence à mes côtés a fait toute la différence.

Merci pour tes encouragements constants, ta capacité à me remonter le moral dans les moments difficiles, ainsi que pour les nombreuses heures passées à étudier, à échanger des idées et à travailler ensemble durant les gardes.

Tu es bien plus qu'une amie ; tu es une sœur et une véritable compagne de parcours. En témoignage de l'attachement qui nous unit, je te dédie ce travail. Puisse Dieu te préserver, t'apporter le bonheur et la réussite, et t'aider à réaliser tous tes rêves. Que Dieu comble également de bénédictions tes parents, en leur accordant une vie longue et en pleine santé.

À ma chère amie Asma Ouaziz

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour les moments précieux que nous avons partagés, pour ton soutien et ton amitié précieuse. Ta gentillesse, ton dévouement et ta force d'esprit sont véritablement admirables. Je souhaite de tout cœur que Dieu t'apporte le bonheur et t'assiste dans la réalisation de chacun de tes vœux .

À mes chères amies : María mahtam , Hafssa laaroussi , youssra moufanane , khaoula lamzaouak , najoua bakhouch , houda azour , chaïmae hazmíri , Asmae Chaqbob , Wafae essalhi :

Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. Nous avons partagé tellement de moments mémorables ensemble. Je voulais simplement vous dire que je vous aime de tout mon cœur et que je suis fière de vous avoir comme mes meilleures amies. Vous êtes une partie importante de ma vie et je suis impatiente de continuer à grandir et à évoluer avec vous dans les années à venir. Je vous aime très fort.

À trois chirurgiens cardiovaseulaires d'exception : Dr Rida Mounir, Dr Ayoub Dahoui, et Dr Oumaïma Setti :

J'ai énormément appris à vos côtés, et vous avez su m'inspirer. Vous êtes, à mes yeux, le modèle du médecin exemplaire. Je vous remercie sincèrement pour vos conseils et vos orientations précieuses. Sans aucun doute, ce fut mon meilleur passage d'internat.

Je vous suis profondément reconnaissante de m'avoir permis non seulement d'apprendre, mais aussi d'aimer la chirurgie cardiovaseulaire, dans une ambiance de travail à la fois exigeante et enrichissante. Merci pour les moments inoubliables que nous avons partagés et pour tout ce que nous avons accompli ensemble, toujours dans la joie et la bonne humeur. Cette spécialité restera à jamais gravée dans mon cœur. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde admiration et de mes sentiments les plus respectueux, accompagnés de mes vœux les plus sincères de succès, de bonheur et de santé.

À mes chers amis de la 22 ème promotion des médecins internes de Marrakech :

Vous êtes ma 2ème famille, dont je suis fière d'appartenir. En hommage à tous ces bons moments partagés ensemble, nos innombrables gardes aux urgences, ces nuits blanches interminables ... Je vous dédie cette thèse en espérant que vous y trouverez l'expression de mes sincères amitiés. Merci d'avoir fait de l'internat une expérience inoubliable. Tous ces beaux souvenirs resteront gravés pour toujours dans ma pensée.

À tous mes enseignants qui m'ont transmis leur savoir, depuis la maternelle jusqu'aux bancs de la faculté

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer



Remerciements



A notre maître et président de thèse
Professeur Abdellmajid BOUZERDA

Professeur de l'enseignement supérieur et chef du service de
Cardiologie à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Grand est l'honneur que vous nous faites en acceptant sans la moindre hésitation de présider et de juger ce modeste travail de thèse. Votre sérieux, votre compétence et votre dévouement nous ont énormément marquée. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Cher Maître, veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de notre grande considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect

A notre maître et Rapporteur de Thèse
Professeur Hamid JALLAL

Professeur Agrégé de Cardiologie à l'hôpital militaire
Avicenne de Marrakech

Vous m'avez accordé un immense honneur en acceptant de diriger mon travail de thèse. Votre disponibilité et vos précieuses recommandations ont été pour moi d'une grande aide. Je vous remercie pour votre sympathie et votre modestie, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps, et de m'avoir guidé avec bienveillance. Si ce travail a pu être réalisé aujourd'hui, c'est grâce à votre précieuse collaboration. Je vous prie, sans pouvoir trouver les mots pour le dire, de trouver ici le témoignage de mes hautes considérations.

A notre Maître et Membre de jury de thèse

Professeur Abdessamad ABDOU

Professeur Agrégé et chef du service de Chirurgie Cardio-Vasculaire à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Je vous remercie vivement, Professeur, d'avoir chaleureusement accepté de nous honorer par votre présence dans le jury. Vous incarnez des qualités enviables ; votre modestie exemplaire, ainsi que vos compétences professionnelles et humaines, sont un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Vous m'avez ouvert les portes de votre service et avez partagé votre savoir-faire et vos connaissances. Mon passage d'internat au sein de votre service a encore davantage nourri mon admiration pour votre spécialité. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma gratitude, de ma très haute considération et de mon profond respect

A notre maître et membre de jury de thèse

Professeur Noureddine ATMANI

Professeur Agrégé de Chirurgie Cardio-Vasculaire à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

J'ai été profondément touchée par l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger au sein de notre jury. Tout au long de ma formation, durant mon stage d'internat, j'ai eu le privilège de bénéficier de votre expertise, de votre rigueur et de votre modestie exemplaire. Votre bienveillance et votre générosité dans le partage de votre savoir ont été pour moi une source d'inspiration précieuse. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude et à vous témoigner mon respect le plus sincère.

The image features a decorative title page with a central title. The title is "Figures & tableaux", written in a black, cursive, serif font. It is centered between two horizontal lines, each adorned with intricate black scrollwork and floral motifs. The background is plain white.

Figures & tableaux

Liste des figures

- Figure n°1 :** Evolution de la prescription des anticoagulants oraux au cours de la période de l'étude.
- Figure n° 2 :** La répartition de prescription des anticoagulants oraux.
- Figure n° 3 :** La répartition des prescriptions d'AVK selon les différentes indications.
- Figure n° 4 :** La répartition de la prescription des AOD en fonction des différentes indications.
- Figure n°5 :** La prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux au service de cardiologie de l'HMA.
- Figure n°6 :** La répartition des accidents hémorragiques selon le type d'anticoagulant oral.
- Figure n°7 :** La répartition des hémorragies selon les tranches d'âge.
- Figure n°8 :** La répartition des accidents hémorragiques en fonction du sexe.
- Figure n°9 :** Les facteurs de risque cardiovasculaires.
- Figure n°10 :** Les indications de l'anticoagulation chez les patients de notre étude.
- Figure n°11 :** Le score de CHA2DS2–VA des patients au moment de l'accident hémorragique.
- Figure n°12 :** Le Score HAS–BLED des patients au moment de l'accident hémorragique.
- Figure n°13 :** La dose administrée des AVK.
- Figure n°14 :** L'ancienneté de prise des AVK.
- Figure n°15 :** Rythme d'administration des AVK.
- Figure n°16 :** La valeur de l'INR cible des patients sous AVK.
- Figure n°17 :** Les différentes molécules des AOD.
- Figure n°18 :** La dose administrée des AOD exprimée en comprimés.
- Figure n°19 :** Ancienneté de prise des AOD.
- Figure n°20 :** Les différents motifs d'admission au moment de l'accident hémorragique.
- Figure n°22 :** Les manifestations hémorragiques externes.
- Figure n°21 :** La localisation de l'hémorragie.
- Figure n°23 :** Les manifestations hémorragiques internes.
- Figure n°24 :** Répartition des accidents hémorragiques selon la gravité.

- Figure n°25 :** Critères de gravité des hémorragies grave sous anticoagulants oraux.
- Figure n°26 :** Répartition des accidents hémorragiques graves selon l'anticoagulant.
- Figure n°27 :** La valeur de l'INR au moment de l'accident chez les patients sous AVK.
- Figure n°28 :** La fonction rénale chez les patients à l'admission.
- Figure n° 29 :** La Répartition des patients en fonction de leur évolution après l'accident.
- Figure n°30 :** Les trois temps de l'hémostase.
- Figure n°31 :** Le concept classique de la coagulation.
- Figure n°32 :** Le concept actuel de la coagulation.
- Figure n°33 :** Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation.
- Figure n°34 :** La structure chimique des trois familles d'AVK.
- Figure n°35 :** Mécanisme d'action des antivitamines K.
- Figure n°36 :** La signification de la fluctuation des valeurs de l'INR.
- Figure n° 37 :** La carte de suivi des patients traités par les AVK.
- Figure n°38 :** Dispositif d'automesure de l'INR.
- Figure n°39 :** La prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave
- Figure n° 40 :** Les modalités de prise des AOD.
- Figure n°41 :** Les sites d'action des anticoagulants oraux directs (AOD) .
- Figure n°42 :** La conduite à tenir en cas d'hémorragie sous AOD.
- Figure n °43 :** L'indication du traitement anticoagulant oral selon le score de CHA2DS2–VA.
- Figure n °44 :** La gestion des facteurs de risque hémorragique modifiables.
- Figure n°45 :** Schéma du passage des AVK aux AOD
- Figure n° 46 :** Schéma du passage des AOD aux AVK.
- Figure n° 47 :** Schéma du changement entre les AOD
- Figure n° 48 :** Schéma du changement de l'AOD vers un anticoagulant parentéral.
- Figure n° 49:** Schéma du changement d'un anticoagulant parentéral vers un AOD.
- Figure n°50 :** Evolution annuelle des ventes des AOD et des AVK
- Figure n° 51 :** Evolution annuelle d'utilisation (en %) des AOD et des AVK de 2007 à 2013
- Figure n° 52 :** Les variations des valeurs d'INR au fil du temps
- Figure n° 53 :** TDM cérébrale en faveur d'AVC H capsulo lenticulaire droit
- Figure n °54 :** TDM abdomino-pelvienne montrant un hématome du psoas droit
- Figure n°55 :** Traitement d'une hémorragie sous anticoagulant « Stratégie des 5C »

Liste des tableaux :

- Tableau I** : Les éléments du score CHA₂DS₂-VA
- Tableau II** : Les éléments du score HAS BLED
- Tableau III** : Répartition géographique des patients :
- Tableau IV** : Les facteurs prédictifs du risque hémorragique chez les patients traités par les anticoagulants oraux.
- Tableau V** : les médicaments associés au moment de l'accident hémorragique.
- Tableau VI** : La mesure de l'INR avant l'accident et à l'admission
- Tableau VII** : Le lien entre une lésion organique et la survenue du saignement.
- Tableau VIII** : Les caractéristiques des patients présentant un accident hémorragiques sous anticoagulant oral .
- Tableau IX** : Les facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs.
- Tableau X** : Les AVK les plus couramment utilisés :
- Tableau XI** : Les paliers d'ajustements de différentes molécules pour obtenir la dose d'équilibre.
- Tableau XII** : La durée du traitement et la valeur de l'INR cible en fonction des indications :
- Tableau XIII** : La teneur des aliments en vitamine K :
- Tableau XIV** : Les mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible.
- Tableau XV** : L'histoire de découverte des anticoagulants :
- Tableau XVI** : Les AOD les plus utilisés.
- Tableau XVII** : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD :
- Tableau XVIII** : Les indications et dosage des anticoagulants oraux directs commercialisés en France.
- Tableau XIX** : Les interactions médicamenteuses avec les AOD
- Tableau XX** : Adaptations posologiques des anticoagulants oraux directs en fonction de situations particulières :
- Tableau XXI** : Les mesures en cas de surdosage et hémorragies graves dus aux AOD :

- Tableau XXII** : Mesures en cas de chirurgie et actes invasifs avec les AOD :
- Tableau XXIII** : La gestion des anticoagulants oraux directs en fonction du risque hémorragique .
- Tableau XXIV** : Le score CHA2DS2–VA :
- Tableau XXV** : Le score HAS –BLED :
- Tableau XXVI** : La prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux selon les études .
- Tableau XXVII** : La prévalence globale selon la littérature
- Tableau XXVIII** : La prévalence des événements hémorragiques rapportés au cours des essais cliniques de chaque AOD.
- Tableau XXIX** : La prévalence globale selon la littérature
- Tableau XXX** : L'âge moyen selon la littérature :
- Tableau XXXI** : la répartition des accidents hémorragiques sous anticoagulant oral selon le sexe
- Tableau XXXII** : Le pourcentage de la polymédication selon la littérature :
- Tableau XXXIII** : Les interactions médicamenteuses selon différentes études :
- Tableau XXXIV** : Les interactions médicamenteuses selon différentes études :
- Tableau XXXV** : L'indication des anticoagulants oraux selon les études :
- Tableau XXXVI** : Le taux des INR supra thérapeutiques selon les différentes études :
- Tableau XXXVII** : Les localisations les plus fréquentes selon les études :
- Tableau XXXIX** : Le taux de mortalité selon l'anticoagulant oral selon les études :



Abréviations



Liste des abréviations :

| | | |
|----------------|---|---|
| ACFA | : | Arythmie complète par fibrillation auriculaire |
| AFSSAPS | : | Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé |
| AINS | : | Anti-inflammatoires non stéroïdiens |
| ANSM | : | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé |
| AOD | : | Anticoagulants oraux directs |
| ATCDs | : | Antécédents |
| AVC I | : | Accident vasculaire cérébral ischémique |
| AVCH | : | Accident vasculaire cérébral hémorragique |
| AVK | : | Antivitamines K |
| CCP | : | Concentré de Complexe Prothrombinique |
| CCPA | : | Concentré de Complexe Prothrombique Activé |
| CMD | : | Cardiomyopathies dilatées |
| CMI | : | Cardiomyopathies ischémiques |
| EP | : | Embolie pulmonaire |
| ES | : | Embolies systémiques |
| FANV | : | Fibrillation auriculaire non valvulaire |
| FT | : | Facteur tissulaire |
| HBPM | : | Héparine de bas poids moléculaire |
| HCG | : | Hypochondre gauche |
| HIC | : | Hémorragie intracrânienne |
| HMA | : | Hôpital Militaire Avicenne |
| HNF | : | Héparine non fractionnée |
| IDM | : | Infarctus du myocarde |
| INR | : | International Normalized Ratio |
| ISRS | : | Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine |
| MTEV | : | Maladie thromboembolique veineuse |
| PCa | : | Protéine C activée |

| | | |
|-------------|---|---------------------------------|
| SAPL | : | Syndrome des antiphospholipides |
| SGI | : | Saignement gastro intestinal |
| TCA | : | Temps de Céphaline Activé |
| TP | : | Temps de Prothrombine |
| TVP | : | Thrombose veineuse profonde |
| TVP | : | Thrombose veineuse profonde |



Plan



| | |
|--|---------------|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| PATIENTS ET METHODES | 4 |
| I. Type de l'étude :..... | 5 |
| II. Lieu et durée de l'étude : | 5 |
| III. Objectif de l'étude:..... | 5 |
| IV. Population cible :..... | 6 |
| 1. Critères d'inclusion:..... | 6 |
| 2. Critères d'exclusion:..... | 6 |
| V. Méthodologie: | 6 |
| VI. Saisie et analyse des données : | 9 |
| VII.Considérations éthiques : | 10 |
| VIII.Limites de l'étude : | 10 |
| RESULTATS | 11 |
| I. Epidémiologie des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux : | 12 |
| 1. La prescription des anticoagulants oraux :..... | 12 |
| 2. La prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux : | 15 |
| 3. La répartition des accidents hémorragiques selon le type d'anticoagulant oral | 16 |
| II. Caractéristiques des patients (n=40) : | 17 |
| 1. L'âge : | 17 |
| 2. Le sexe:..... | 17 |
| 3. L'Origine géographique : | 18 |
| 4. Les antécédents :..... | 19 |
| 5. Les médicaments associés au moment de l'accident : | 21 |
| III. Traitement anticoagulant oral : | 23 |
| 1. L'indication du traitement anticoagulant :..... | 23 |
| 2. La description du traitement anticoagulant : | 26 |
| IV. Caractéristiques de l'événement hémorragique :..... | 31 |
| 1. Le motif d'admission : | 31 |
| 2. La localisation du saignement : | 32 |
| 3. La classification des accidents hémorragiques: | 34 |
| 4. Les résultats biologiques au moment de l'accident: | 36 |
| 5. L'origine du saignement après exploration étiologique : | 39 |
| V. Prise en charge thérapeutique: | 40 |

| | |
|--|------------|
| 1. Les patients sous AVK : | 40 |
| 2. Les patients sous AOD : | 41 |
| VI. Évolution : | 42 |
| VII.Comparaison entre les patients traités par AVK et ceux traités par AOD : | 43 |
| | |
| POUR MIEUX COMPRENDRE | 46 |
| I. Physiologie de la coagulation :..... | 47 |
| 1. La définition de l'hémostase : | 47 |
| 2. La coagulation : | 48 |
| II. Anticoagulants oraux :..... | 54 |
| 1. Les antivitamines K :..... | 54 |
| 2. Les AOD : | 82 |
| 3. La Balance bénéfices-risques : Le risque thrombotique et hémorragique : . | 103 |
| 4. Le relai des anticoagulants : | 108 |
| | |
| DISCUSSION DE NOS RESULTATS | 111 |
| I. Epidémiologie :..... | 112 |
| 1. L'évolution de la prescription des anticoagulants oraux : | 112 |
| 2. La prévalence des accidents hémorragiques :..... | 114 |
| II. Facteurs de risque prédictifs de saignement : | 120 |
| 1. L'âge: | 120 |
| 2. Le sexe :..... | 122 |
| 3. Les comorbidités : | 124 |
| 4. Polymédication et Interaction médicamenteuse : | 126 |
| 5. Les indications:..... | 131 |
| 6. Le score HAS BLED:..... | 134 |
| 7. Le début du traitement : | 135 |
| 8. L'intensité de l'anticoagulation (surdosage) : | 137 |
| 9. L'INR labile : | 140 |
| 10. Les autres facteurs de risque : | 142 |
| III. Manifestations hémorragiques : | 143 |
| 1. La Classification (saignements majeurs ou mineurs) : | 143 |
| 2. La localisation :..... | 144 |
| 3. Le risque de saignement gastro-intestinal et de l'hémorragie intracrânienne selon le type d'anticoagulant : | 148 |

| | |
|--|---------|
| IV. Prise en charge : | 149 |
| 1. Les modalités thérapeutiques : | 149 |
| 2. La reprise du traitement anticoagulant : | 150 |
| V. Evolution: | 152 |
| 1. La comparaison de nos données sur l'évolution avec celles de la littérature : | 152 |
| 2. Le risque de décès selon le type d'anticoagulants : | 154 |
| VI. Prévention des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux : | 156 |
| VII. Recommandations : | 160 |
| CONCLUSION | 163 |
| ANNEXES..... | 165 |
| RESUMES..... | 177 |
| BIBLIOGRAPHIES | 184 |



Introduction



Les accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux sont définis par la survenue de saignements chez des patients traités par des antivitamines K (AVK) ou par des anticoagulants oraux directs (AOD).

Ces anticoagulants sont couramment utilisés pour le traitement et la prévention des pathologies thromboemboliques.

Leur prescription a considérablement augmenté ces dernières années, en raison du vieillissement de la population, de l'augmentation des maladies pro-thrombotiques et de la meilleure maniabilité des nouveaux AOD.

Selon un rapport de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) de 2014, les ventes d'anticoagulants oraux ont doublé entre 2000 et 2012, avec une forte augmentation à partir de 2011. En 2013, 3.12 millions de patients avaient été traités avec au moins un anticoagulant oral. [1]

Bien qu'ils soient efficaces pour réduire les risques thromboemboliques, ils comportent des effets indésirables, notamment les accidents hémorragiques, qui restent l'une des complications les plus graves.

Ces événements sont la première cause d'hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse en France et la troisième au Royaume-Uni [2]. En effet, les accidents hémorragiques sont fréquents et potentiellement graves, touchant 5 à 7 % des patients traités par AVK chaque année, avec un taux de mortalité allant de 0,5 à 1 %. L'incidence est comparable pour les traitements par héparine non fractionnée (HNF), mais moins élevée pour les héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Les anticoagulants oraux directs semblent présenter un risque moindre, avec une incidence de saignements majeurs estimée entre 2 et 4 % par an. [3]

La prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux au service de cardiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (étude rétrospective 2021–2024)

L'objectif de ce travail est double :

Principalement : évaluer la prévalence des accidents hémorragiques chez les patients traités par les anticoagulants oraux dans le service de cardiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Secondairement : Identifier les facteurs de risque associés à la survenue de ces accidents et de proposer des recommandations pour améliorer la gestion et la sécurité d'utilisation des anticoagulants oraux.



Patients et méthodes



I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective de nature descriptive et analytique, portant sur 40 dossiers des patients ayant présenté des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux.

II. Lieu et durée de l'étude :

Notre étude a été menée au service de Cardiologie de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, durant une période de 3 ans (janvier 2021 –janvier 2024).

III. Objectif de l'étude:

Notre étude a comme **objectif principal** de :

- Déterminer la prévalence des hémorragies survenant chez les patients traités par les anticoagulants oraux, hospitalisés dans le service de cardiologie de l'HMA.

Les **objectifs secondaires** consistent à :

- Identifier les facteurs susceptibles de favoriser l'apparition de ces événements hémorragiques.
- Évaluer la gravité des saignements ainsi que la qualité de leur prise en charge au sein du service de cardiologie.
- De réaliser une comparaison entre les patients sous AVK et AOD à la recherche d'une différence concernant notamment : le type d'hémorragie, la gravité et la mortalité.

IV. Population cible :

L'étude a concerné les patients hospitalisés au service de Cardiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech :

1. Critères d'inclusion:

Nous avons inclus dans cette étude :

- Les patients traités par anticoagulants oraux et admis au service de cardiologie pour des accidents hémorragiques.

2. Critères d'exclusion:

Ont été exclus de l'étude :

- Les accidents hémorragiques non liés à la prise d'AVK ou d'AOD.
- Pour les AVK : INR au-delà de la marge thérapeutique sans manifestation hémorragique.
- Les patients dont les dossiers d'hospitalisation étaient perdus, incomplets ou inexploitables.

V. Méthodologie:

L'étude est basée sur la consultation des archives de service de Cardiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

L'exploitation des différents dossiers est faite au moyen d'une fiche d'exploitation comportant les paramètres suivants:

- L'âge et le sexe des patients.
- Les antécédents notables des patients.
- L'indication du traitement anticoagulant oral.

- La posologie journalière.
- L'ancienneté du traitement.
- Les traitements associés.
- Le type de l'accident hémorragique.
- L'examen physique.
- Les données de l'ECG ainsi que les données échocardiographiques.
- Le bilan biologique au moment de l'accident : NFS-TP-INR -TCA – bilan rénal- bilan hépatique.
- La prise en charge diagnostique et thérapeutique.
- L'évolution des patients.

Les facteurs de risque prédictifs de saignement évalués étaient ceux rapportés dans la littérature.

Par ailleurs, nous avons évalué l'indication à l'anticoagulation chez les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) à l'aide du score CHA₂DS₂-VA :

Tableau I : Les éléments du score CHA₂DS₂-VA

| | | |
|-----------|----------------------|---------|
| C | Dysfonction VG ou IC | Score 1 |
| H | HTA | Score 1 |
| A2 | Age ≥ à 75 ans | Score 2 |
| D | Diabète | Score 1 |
| S2 | AVC/AIT/embolie | Score 2 |
| V | Maladie vasculaire | Score 1 |
| A | Age 65 - 74 ans | Score 1 |

- Un score au-delà de 1, l'indication est fortement recommandée.
- Un score à 2 et au-delà l'anticoagulation s'impose.

Nous avons évalué le risque hémorragique chez les patients traités pour une FANV par le score HAS-BLED :

| Caractéristiques cliniques | Points |
|---------------------------------|------------------|
| HTA | 1 |
| Dysfonction rénale ou hépatique | 1 pour chacun |
| AVC | 1 |
| Saignement | 1 |
| INR labile | 1 |
| Age > à 65 ans | 1 |
| Alcool ou médicaments | 1 ou 2 |
| | Maximum 9 points |

Tableau II : Les éléments du score HAS BLED

- Un score ≥ 3 indique un « haut risque » nécessitant une certaine prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation du traitement anticoagulant.

La classification des hémorragies adoptée était celle de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui définit l'hémorragie grave sous anticoagulants comme suit :

- Un état de choc.
- Une hémorragie non contrôlable par un geste local.
- Une nécessité de transfusion.
- Une localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel.

Les moteurs de recherche exploités sont: Pub Med, Google scholar, Science Directe, EM consulte.

Les mots clés sont: antivitamines K, anticoagulants oraux directs, hémorragie, facteurs de risque, gravité, prise en charge, prévention.

VI. Saisie et analyse des données :

Nous avons calculé la prévalence des accidents hémorragiques dans le service de cardiologie selon la formule suivante :

$$\text{Prévalence} = \frac{\text{Nombre de cas observés à un instant } t}{\text{population à risque à cet instant } t}$$

Ainsi, dans notre étude, la prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux durant la période étudiée a été calculée comme suit :

$$\text{Prévalence sur la période} = \left(\frac{\text{Nombre de patients ayant eu un accident hémorragique sur 3 ans}}{\text{Nombre total de patients sous anticoagulants oraux pendant les 3 ans}} \right) \times 100$$

La saisie des données, les calculs statistiques ainsi que les graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Excel 2016 :

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart-type, et en valeurs extrêmes.

Les variables qualitatives ont été converties en effectif et décrites par leur pourcentage de la population étudiée.

Une comparaison entre les caractéristiques des patients des deux groupes AVK versus AOD a été réalisée à l'aide des tests de comparaison appropriés , avec analyse bilatérale : test du chi-2 pour les variables qualitatives, le test exact de Fisher dans les cas où l'effectif théorique était faible .

Quant aux variables quantitatives, un test T de Student a été utilisé.

Le seuil de significativité choisi était $p < 0.05$ pour l'ensemble des tests statistiques.

VII. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

VIII. Limites de l'étude :

Le nombre de patients (40) reste limité, ce qui ne va pas nous permettre de généraliser nos résultats à la population générale.

Le caractère rétrospectif de notre étude comporte certaines limitations, principalement dues au fait que les données dans les dossiers médicaux peuvent être incomplètes ou mal enregistrées. Cela peut rendre l'analyse difficile.



Résultats



I. Epidémiologie des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux :

1. La prescription des anticoagulants oraux :

Au cours de la période étudiée, 520 patients traités par des anticoagulants oraux ont été recensés, répartis comme suit : 223 patients ont reçu des AVK (43 %), tandis que 297 patients étaient sous AOD, représentant 57 %.

Par ailleurs, une tendance à l'augmentation progressive du nombre de prescriptions a été notée au fil du temps surtout pour les AOD.

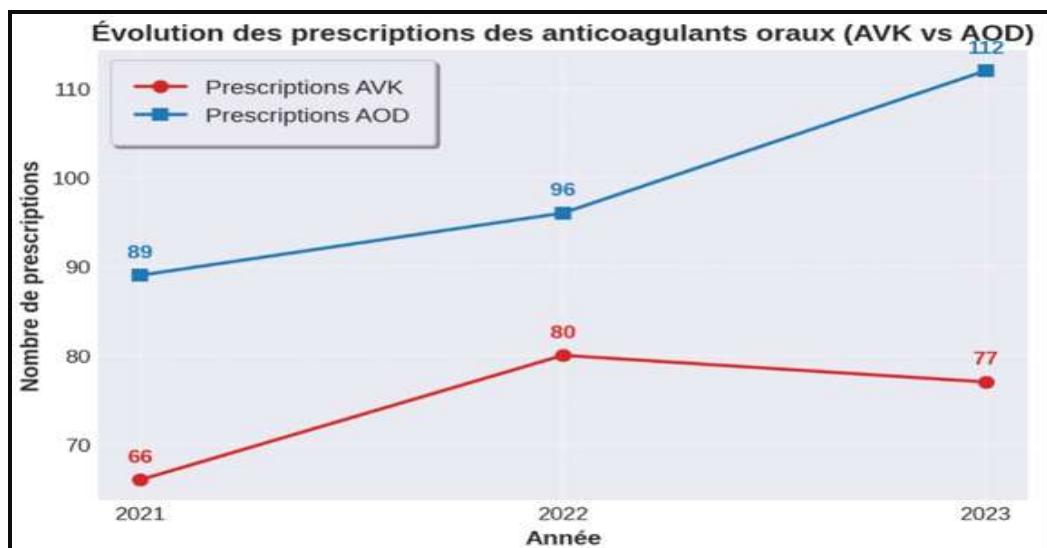


Figure n°1 : Evolution de la prescription des anticoagulants oraux au cours de la période de l'étude.

À titre d'illustration, en 2023, environ 189 patients sous anticoagulants oraux pour diverses indications ont été répertoriés afin d'évaluer les pratiques de prescription au service de cardiologie de l'HMA.

1.1. La fréquence de prescription des anticoagulants oraux au cours de l'année 2023 :

L'utilisation des AOD a largement dépassé celle des AVK au cours de la période étudiée.

En effet, 112 prescriptions d'AOD ont été recensées, représentant 59 % du total, et réparties entre le rivaroxaban (69 prescriptions) et l'apixaban (43 prescriptions), tandis que le dabigatran n'a pas été prescrit.

En revanche, 77 prescriptions d'AVK ont été observées, soit 41 %, avec une prédominance de l'acénocoumarol, qui était la seule molécule utilisée dans cette étude.

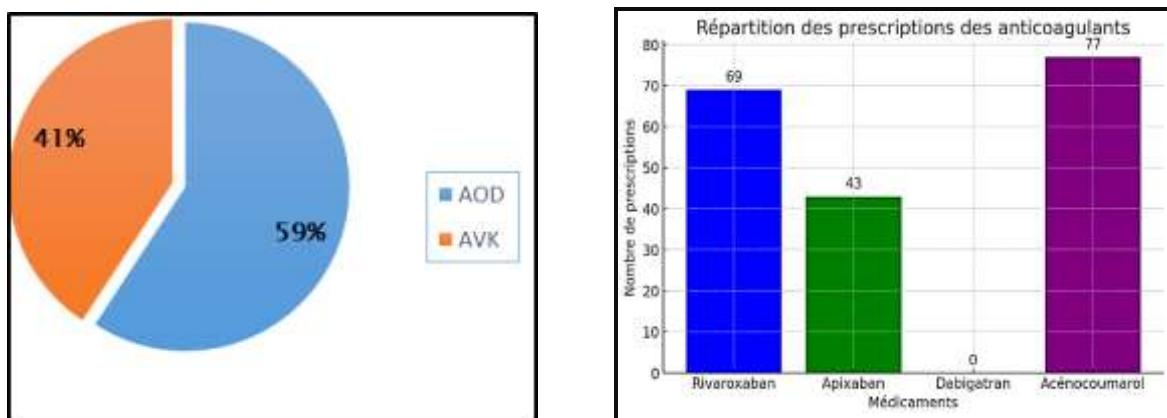


Figure n° 2 : La répartition de prescription des anticoagulants oraux au cours de l'année 2023.

1.2. Les indications de prescription des AOD et des AVK au cours de l'année 2023 :

Les AVK sont principalement prescrits pour prévenir les complications thromboemboliques liées aux valvulopathies (43 %), aux remplacements valvulaires (29 %), et à la fibrillation atriale (13 %).

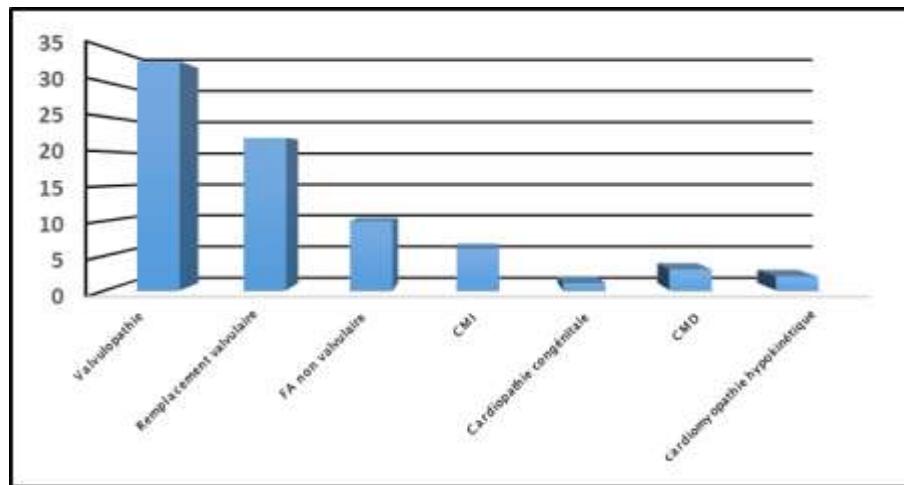


Figure n° 3: La répartition des prescriptions d'AVK selon les différentes indications durant l'année 2023.

En revanche, les AOD ont été principalement prescrits pour des pathologies non valvulaires, telles que la FANV (52,5 %), ainsi que pour le traitement des événements thromboemboliques associés aux MTEV et aux AVCI, représentant 19 % des prescriptions, suivis des cardiomyopathies ischémiques (CMI) dans 14 % des cas.

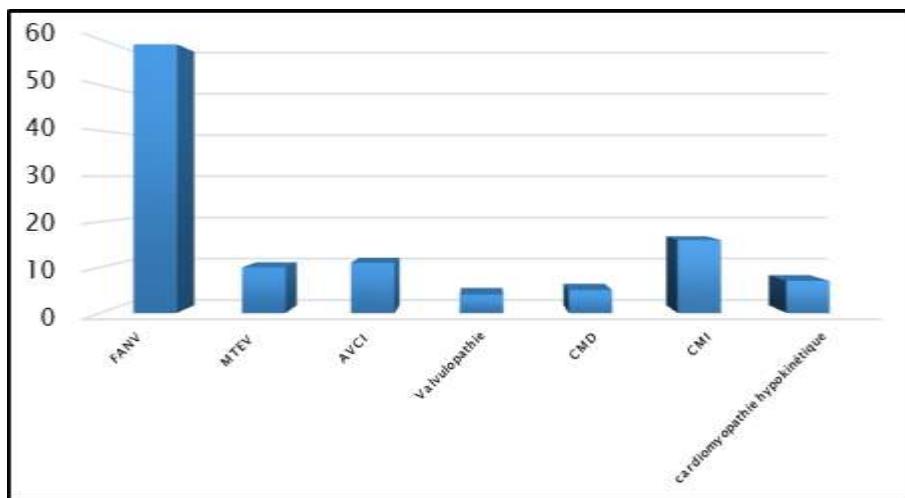


Figure n° 4 : la répartition de la prescription des AOD en fonction des différentes indications durant l'année 2023 .

2. La prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux :

2.1. La prévalence globale :

Sur une période de 3 ans, les accidents hémorragiques liés aux anticoagulants oraux ont représenté 2,02 % du total des hospitalisations, tous motifs confondus, dans le service de cardiologie.

Cependant, parmi les 520 patients traités par anticoagulants oraux, 40 ont présenté une complication hémorragique, ce qui correspond à une prévalence globale de 7,69 %.

2.2. La prévalence annuelle :

En 2021, la prévalence était de 10.96 %, suivie d'une diminution en 2022, où elle est descendue à 5.11 %. Cependant, en 2023, une remontée a été observée, avec une prévalence de 7.40 %.

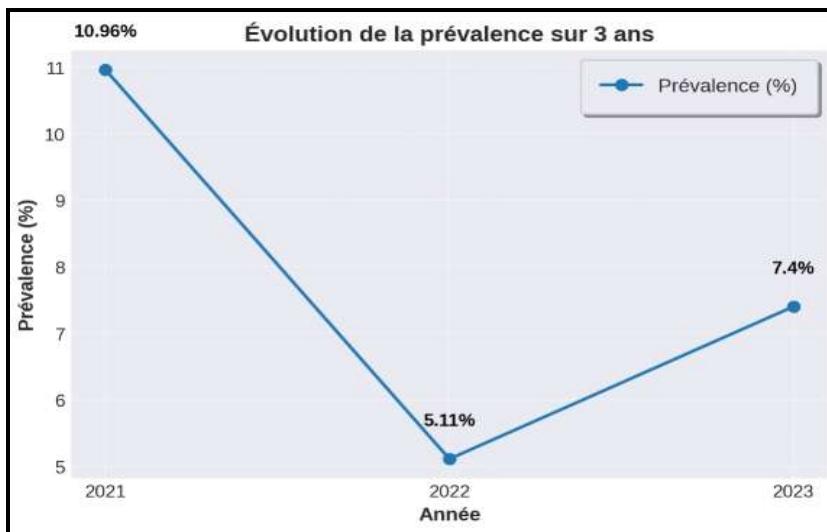


Figure n°5 : La prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux au service de cardiologie de l'HMA.

3. La répartition des accidents hémorragiques selon le type d'anticoagulant oral :

Parmi les 40 patients hospitalisés, 27 (soit 67 %) ont présenté un accident hémorragique sous AVK, tandis que 13 patients (soit 33 %) ont eu un accident hémorragique sous AOD.

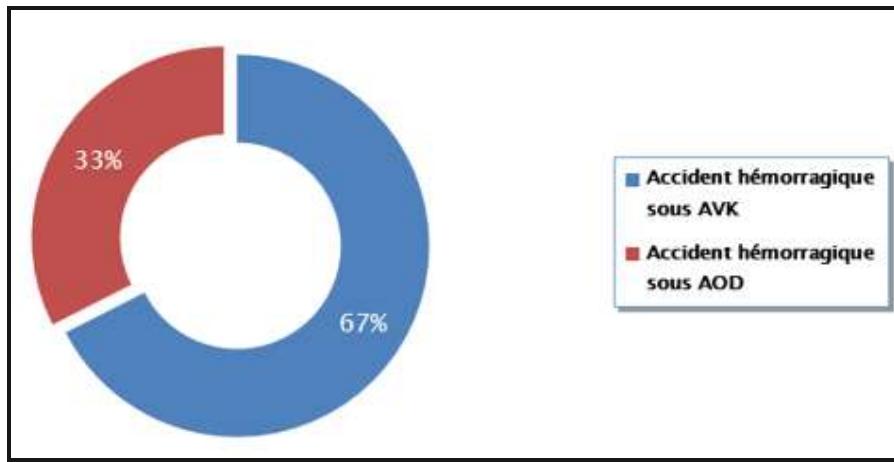


Figure n°6 : La répartition des accidents hémorragiques selon le type d'anticoagulant oral.

II. Caractéristiques des patients (n=40) :

1. L'âge :

La moyenne d'âge, tous sexes confondus, est de $69,2 \pm 10$ ans.

- La moyenne d'âge chez les femmes est de 70,73 ans.
- La moyenne d'âge chez les hommes est de 68,28 ans.

Les extrêmes d'âge dans notre série vont de 50 ans à 90 ans.

Les accidents hémorragiques sont plus marqués chez les patients dont l'âge varie entre 61 et 72 ans (17 patients), soit un pourcentage de 42.5 %.

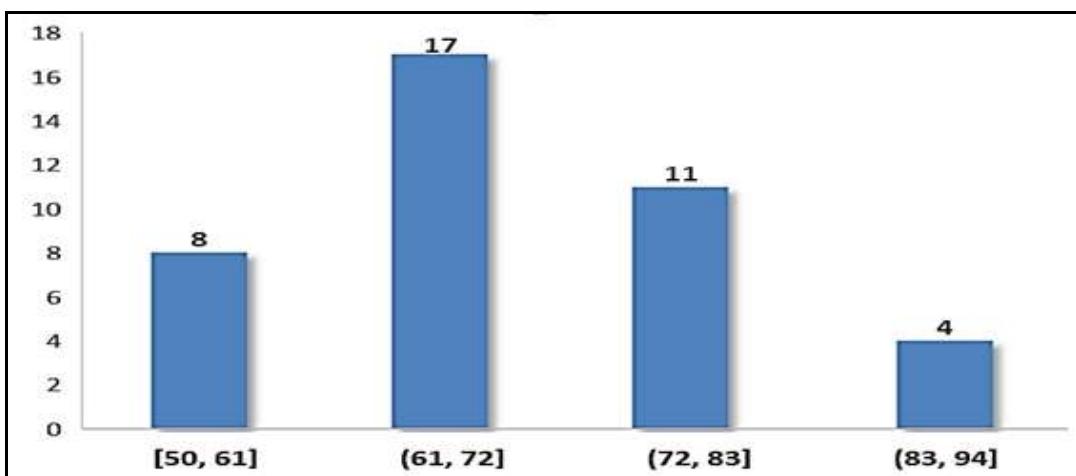


Figure n°7: La répartition des hémorragies selon les tranches d'âge.

2. Le sexe:

La population étudiée comprenait:

- 15 femmes (37%).
- 25 hommes (63%).
- Un sexe ratio H/ F de 1.66.

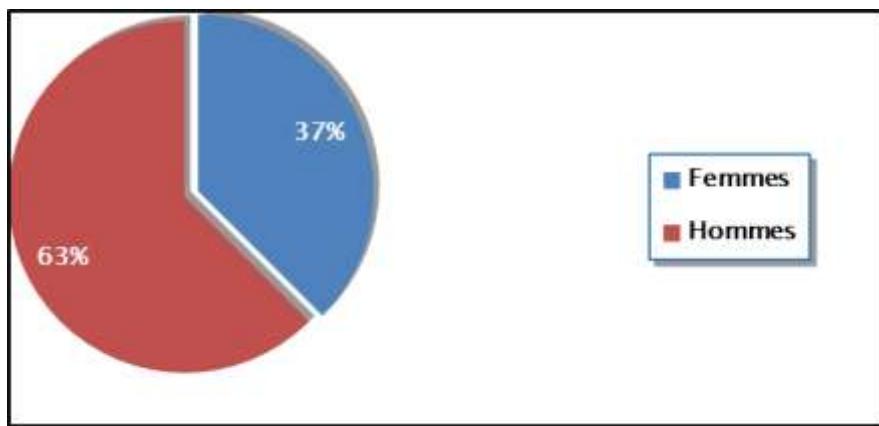


Figure n°8: La répartition des accidents hémorragiques en fonction du sexe.

Une nette prédominance masculine est retrouvée dans notre série (63 % hommes et 37% femmes).

3. L'Origine géographique :

Tous les patients inclus dans l'étude étaient d'origine marocaine. La majorité d'entre eux provenaient de la région Marrakech-Safi (52,5 %), suivie de la région Beni Mellal-Khénifra (25 %) et enfin de la région Guelmim-Oued Noun (10 %).

Tableau III : Répartition géographique des patients :

| Région | Nombre de cas | Pourcentage % |
|------------------------|---------------|---------------|
| Marrakech -Safi | 21 | 52. 5 % |
| Beni Mellal- Khnifra | 10 | 25 % |
| Guelmim-Oued Noun | 4 | 10 % |
| Souss-Massa | 3 | 7. 5 % |
| Draa-Tafilalet | 1 | 2. 5 % |
| Laayoun-Sakia El hamra | 1 | 2. 5 % |

4. Les antécédents :

4.1. Les facteurs de risque cardiovasculaires (FCD Cvx) :

- L'âge et le sexe masculin figurent comme le principal facteur de risque cardiovasculaire.
- L'HTA est retrouvée en seconde position, chez 18 patients (45 %).
- 9 patients sont diabétiques soit un pourcentage de 22.5 %.
- 11 patients ont une dyslipidémie (27.5 %).
- 13 patients sont tabagiques toujours actifs soit un pourcentage de 32.5%.

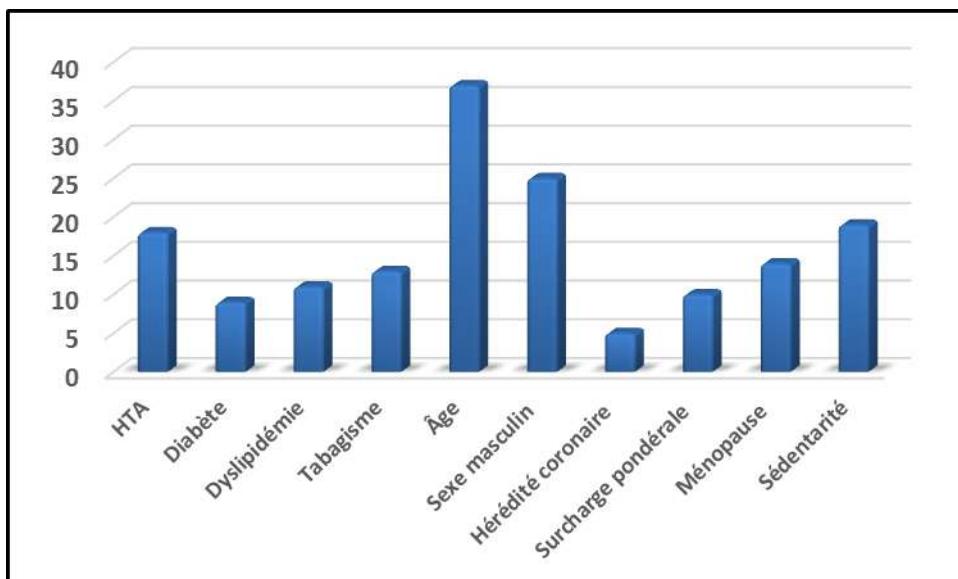


Figure n°9: Les facteurs de risque cardiovasculaires.

4.2. Les facteurs prédictifs du risque hémorragique :

La polymédication figure comme le principal facteur prédictif du risque hémorragique, retrouvée chez 34 patients soit un pourcentage de 85%, suivie par les antécédents chirurgicaux cardiaques (37,5 %). L'altération des capacités cognitives, est observée chez 11 patients, et occupe la troisième position avec un pourcentage de 27.5 %.

Un antécédent d'accident hémorragique sous anticoagulants a été observé chez 6 patients, ils étaient tous traités par les AVK. Le nombre d'épisodes hémorragiques antérieurs varie entre un et quatre.

Les autres facteurs ont été regroupés dans le tableau suivant :

Tableau IV: Les facteurs prédictifs du risque hémorragique chez les patients traités par les anticoagulants oraux.

| Les facteurs prédictifs du risque hémorragique | Nombre | Pourcentage |
|--|--------|-------------|
| Polymédication | 34 | 85 % |
| Chirurgie : Cardiaque | 15 | 37.5 % |
| Non cardiaque | 8 | 20 % |
| Capacités cognitives altérées | 11 | 27.5 % |
| ATCD d'AVC : AVCI | 7 | 17.5% |
| AVCH | 1 | 2.5 % |
| Anémie | 9 | 22.5% |
| Accidents hémorragiques antérieurs | 6 | 15% |
| Pathologie tumorale : LMC | 1 | 2 .5% |
| LH digestif | 1 | 2 .5% |
| ADK prostatique | 1 | 2 .5% |
| IRC | 1 | 2 .5% |
| IHC | Aucun | 0% |
| Maladie systémique | Aucun | 0% |

5. Les médicaments associés au moment de l'accident :

La polymédication a été observée chez 85 % de nos patients :

- 37,5 % (soit 15 patients) prenaient une ou deux classes de médicaments en association avec l'anticoagulant oral.
- 20 % (soit 8 patients) étaient sous 3 ou 4 médicaments.
- 27,5 % (soit 11 patients) prenaient 5 médicaments ou plus.
- Enfin, 15 % (soit 6 patients) ne suivaient aucun traitement en dehors de l'anticoagulant.

Parmi les 27 patients traités par AVK, 15 patients (55.5 %) prenaient simultanément un traitement interagissant avec les AVK:

- Amiodarone : 1 cas.
- Anti-inflammatoire non stéroïdien:2 cas.
- Statine: 7cas.
- Antiagrégant plaquettairess:5 cas.

Parmi les patients sous AOD, 3 (23 %) patients prenaient des médicaments qui interagissent avec les AOD :

- Amiodarone : 1 cas
- AINS : 1 cas
- Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) : 1 cas
- Les autres médicaments sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau V: les médicaments associés au moment de l'accident hémorragique.

| Médicament | Nombre pourcentage | Pourcentage |
|---------------------------|--------------------|-------------|
| Diurétique | 7 | 17.5 % |
| ARA II | 7 | 17.5 % |
| IEC | 12 | 30% |
| Inhibiteur calcique | 4 | 10 % |
| β-bloquant | 19 | 47.5 % |
| Digitalique | 2 | 5 % |
| Statine | 9 | 22.5 % |
| AINS | 3 | 7.5 % |
| Amiodarone | 2 | 5 % |
| Antiagrégant plaquettaire | 5 | 12.5 % |
| Insuline | 4 | 10 % |
| Antidiabétique oral | 6 | 15 % |
| valproate de sodium | 1 | 2.5 % |
| Alpha bloquant | 2 | 5 % |
| Anti anémique | 5 | 12.5 % |
| Anti dépresseur | 1 | 2.5 % |
| Aucun | 6 | 15 % |

III. Traitement anticoagulant oral :

1. L'indication du traitement anticoagulant :

Dans notre échantillon, les deux indications à l'anticoagulation les plus répandues étaient les remplacements valvulaires, représentant 37 % des cas, suivis par l'ACFA sur cœur sain (35 %). Les cardiopathies ischémiques et les valvulopathies constituaient chacune 10 % des cas.

Enfin, deux cas de maladie thromboembolique veineuse (5 %) et un cas d'AVC ischémique (3 %) ont été recensés.

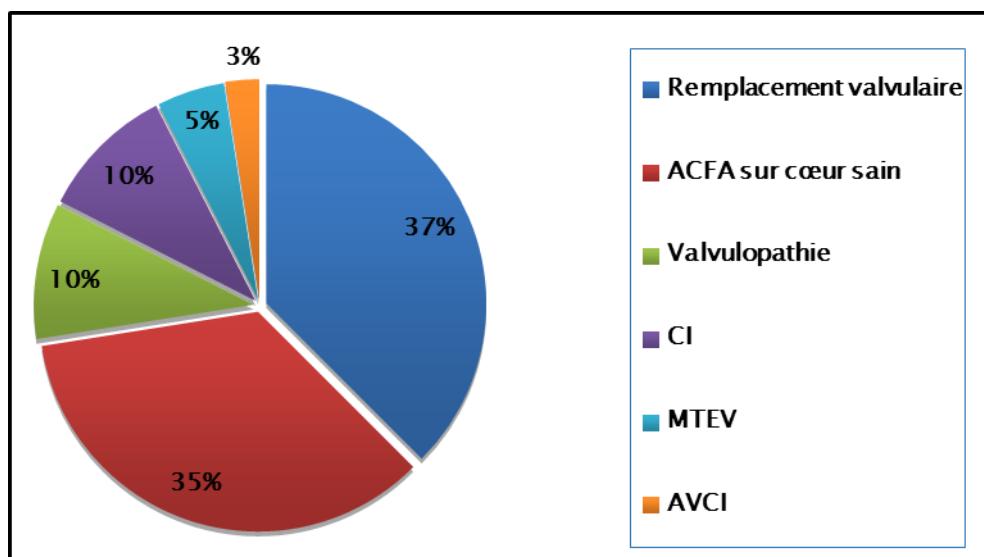


Figure n°10: Les indications de l'anticoagulation chez les patients de notre étude.

⇒ **L'évaluation du risque thromboembolique et hémorragique :**

Sur l'ensemble des patients, 14 malades (35 %) étaient traités pour une FANV, et chez qui on a évalué :

- Le risque thromboembolique via le score de CHA2DS2–VA qui était supérieur ou égal à 2 chez 13 patients (93%).
- La moyenne de CHA2DS2–VA est de 3.43 ± 1.34

- Les résultats détaillés sont les suivants :
- Score 1 : 1 cas.
- Score 2 : 3 cas.
- Score 3 : 3 cas.
- Score 4 : 4 cas.
- Score 5 : 2 cas.
- Score 6 : 1 cas.

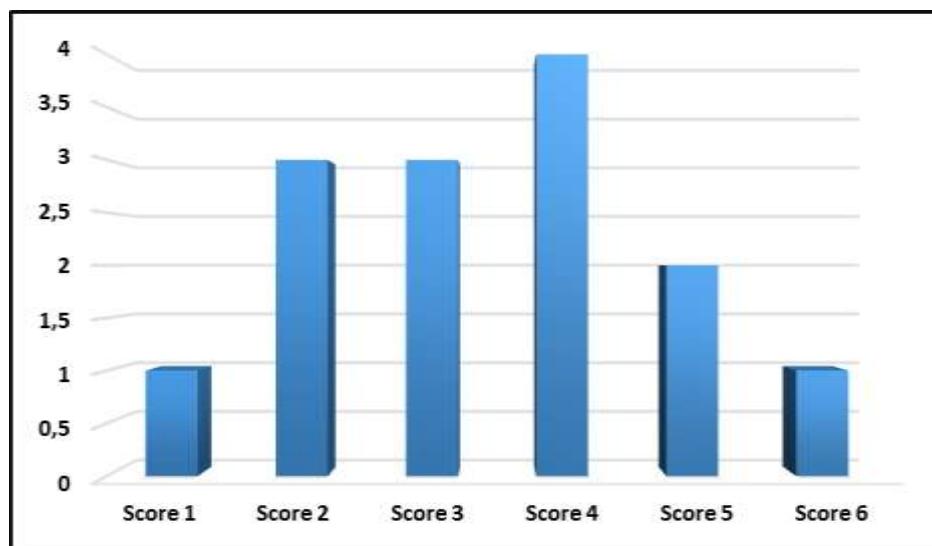


Figure n°11: : Le score de CHA2DS2-VA des patients au moment de l'accident hémorragique.

- Le risque hémorragique via le score d'HAS – BLED qui était comme suit au moment de l'accident hémorragique:
 - Score 0: 0 cas.
 - Score 1: 3 cas.
 - Score 2: 5cas.
 - Score 3: 3 cas.
 - Score 4: 2cas.
 - Score \geq à 5: 1 cas.
- La moyenne du score HAS BLED est de 2.5 ± 1.18

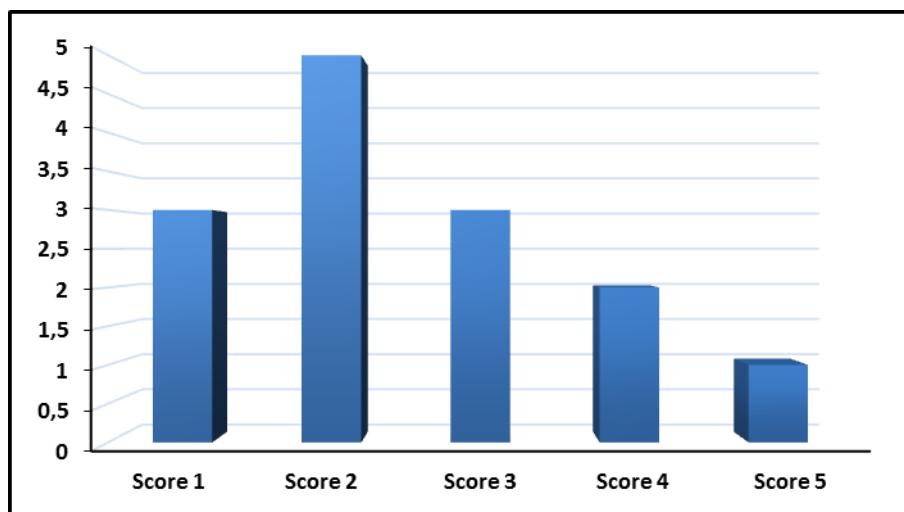


Figure n°12: Le Score HAS-BLED des patients au moment de l'accident hémorragique.

2. La description du traitement anticoagulant :

2.1. Les AVK :

a. La molécule et la dose :

Tous les patients ont été traités par l'acénocoumarol (Sintrom® 4 mg) comme traitement anticoagulant, à l'exception d'un patient, qui a reçu de la fluindione (Préviscan® 20 mg).

La dose moyenne était 0.86 ± 0.34 cp / jr.

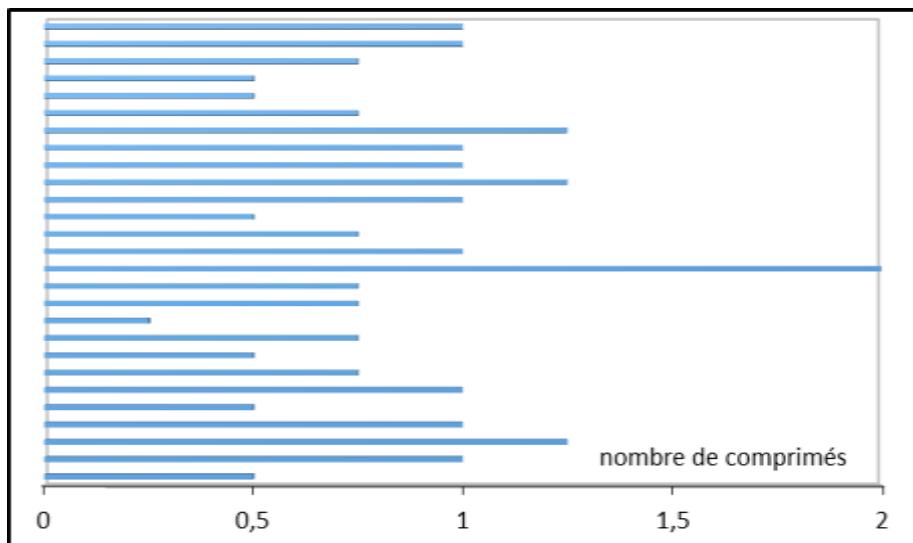


Figure n°13 : La dose administrée des AVK.

b. La durée du traitement :

Dans notre échantillon, la durée moyenne du traitement par les AVK était 8 ± 7.65 ans avec une durée minimale de 1 mois et une durée maximale de 22 ans.

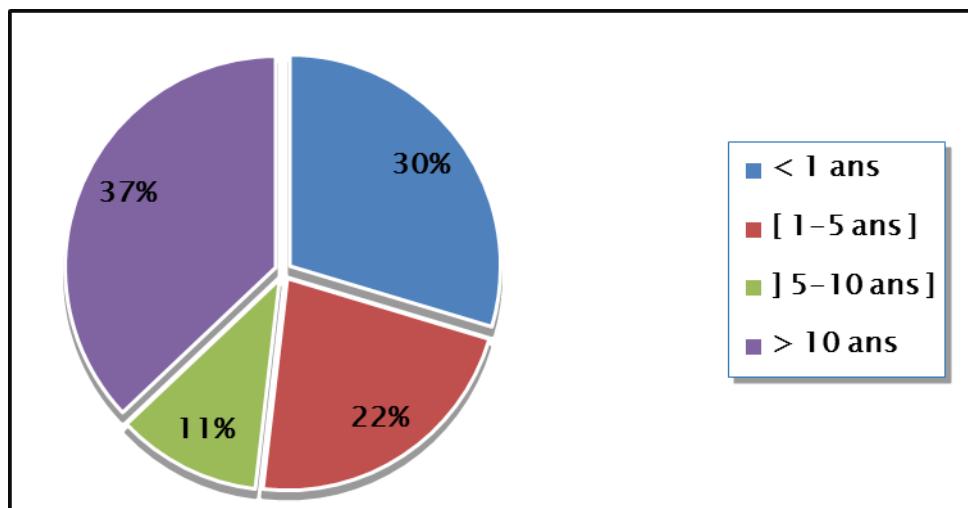


Figure n°14: L'ancienneté de prise des AVK.

c. Le rythme de prise des AVK :

Le rythme d'administration variait en fonction des patients, pour unique objectif de maintenir un INR dans des intervalles thérapeutiques, soit en prise unique (une fois par jour) ou en prise alternée (une dose un jour, une autre dose le jour d'après).

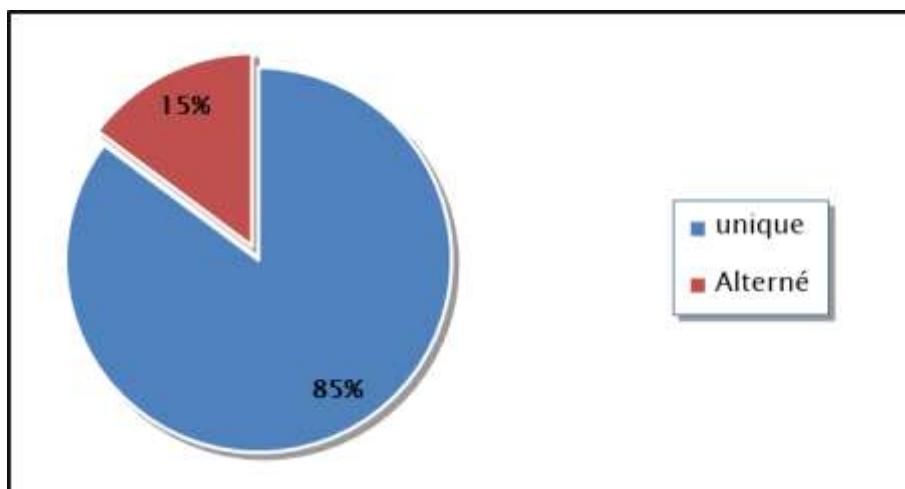


Figure n°15 : Rythme d'administration des AVK.

d. La valeur de l'INR cible des patients sous AVK :

L'INR cible varie en fonction de l'indication. Dans notre série la répartition des patients en fonction de l'INR cible est comme suit :

- 2–3 : 9 patients (33 %).
- 3–4,5 : 18 patients (67 %).

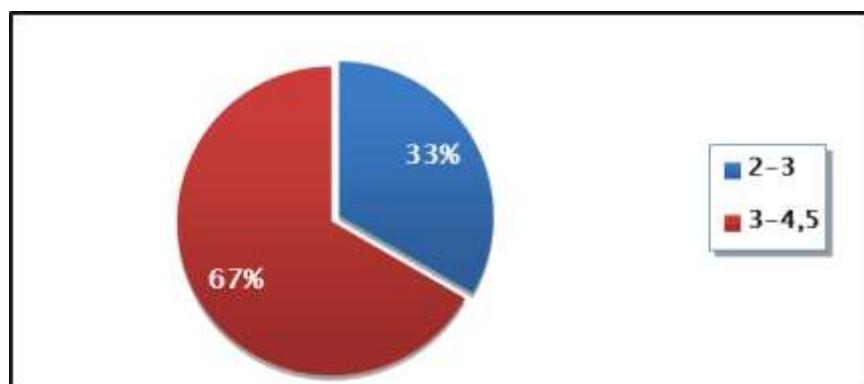


Figure n°16 : La valeur de l'INR cible des patients sous AVK.

2.2. Les AOD :

a. La molécule :

Dans notre étude, 13 patients ont été traités par les AOD, répartis comme suit :

- Rivaroxaban : 09 patients
 - Rexaban® 20 mg : 5 patients.
 - Rexaban ®15 mg : 3 patients.
 - Xarelto 20 ®mg : 1 patient.
- Apixaban : 04 patients :
 - Eliquis® 5 mg : 3 patients
 - Eliquis ®2.5 mg : 1 patient.
- Dabigatron : 0 patient.

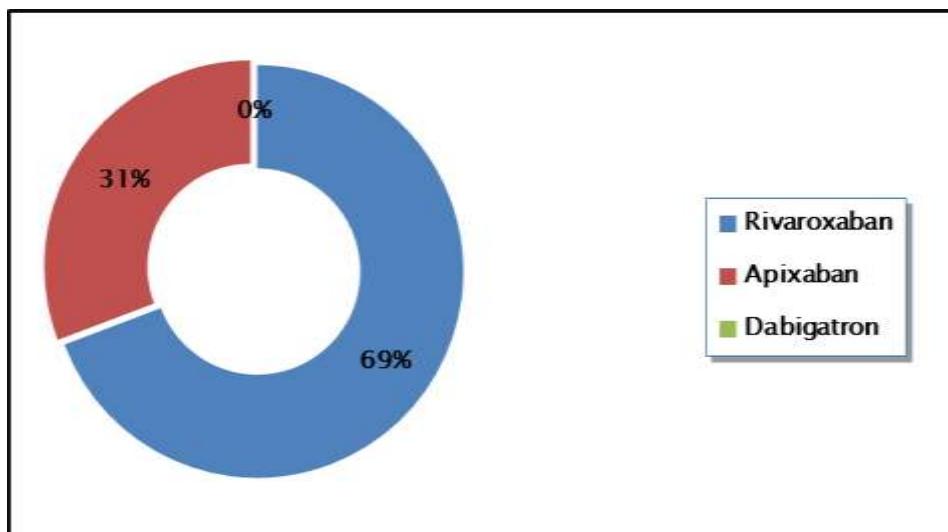


Figure n°17: Les différentes molécules des AOD.

b. La posologie :

La dose moyenne était 1.23 ± 0.41 comprimé / jour.

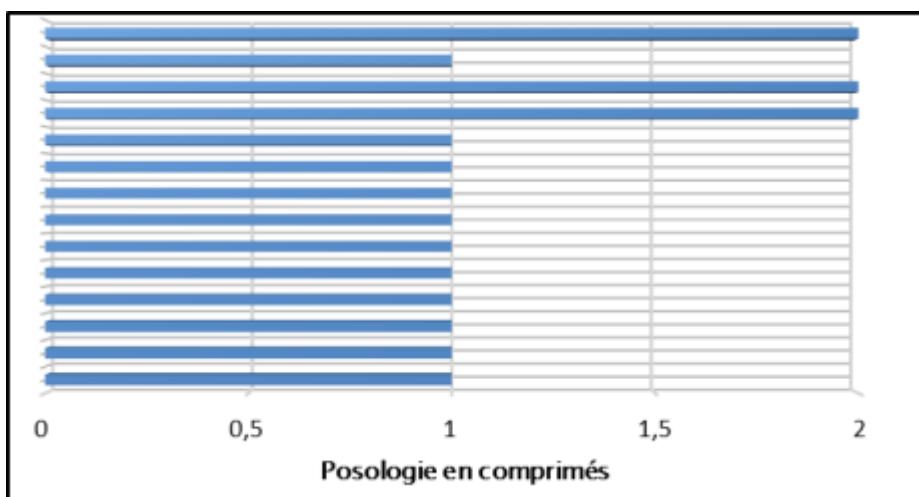


Figure n°18 : La dose administrée des AOD exprimée en comprimés.

c. L'ancienneté du traitement anticoagulant :

Dans notre échantillon, la durée moyenne du traitement par les AOD est de 3 ± 3.9 ans avec une durée minimale de 20 jours et une durée maximale de 12 ans.

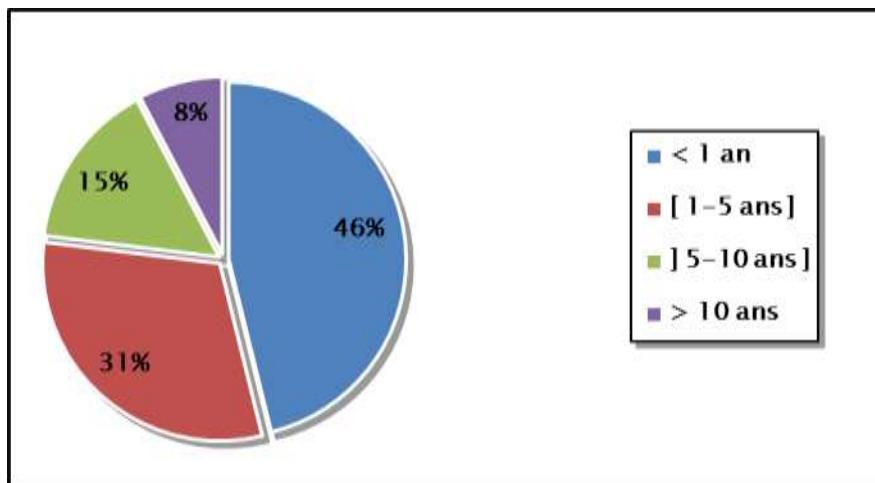


Figure n°19 : Ancienneté de prise des AOD.

IV. Caractéristiques de l'événement hémorragique :

1. Le motif d'admission :

Les motifs d'admission pour un accident hémorragique lié à la prise des anticoagulants oraux étaient dominés par les hémorragies digestives (30 %) et les manifestations neurologiques (troubles de conscience, signes déficitaires) traduisant un saignement intracérébral (20 %), mais d'autres motifs d'admission figuraient dans notre échantillon.

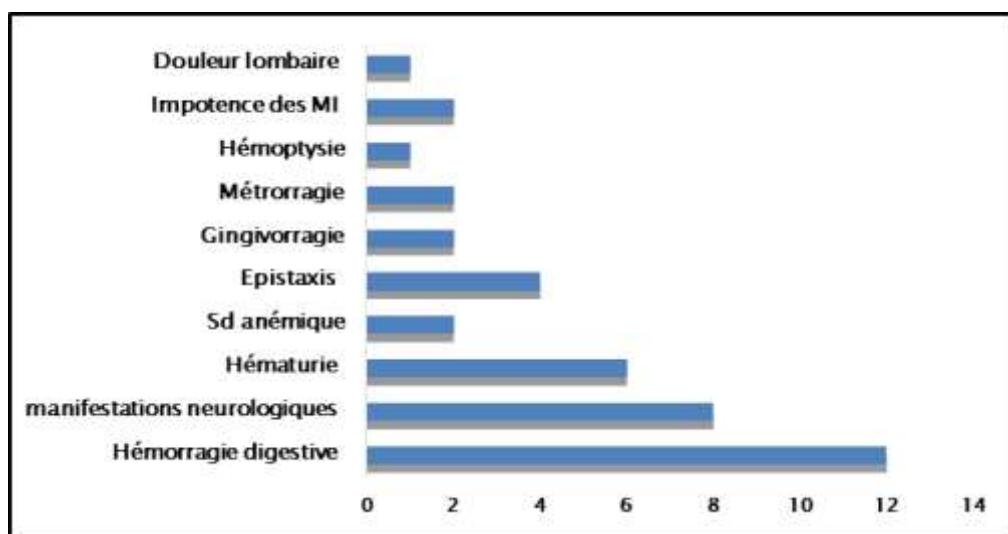


Figure n°20: Les différents motifs d'admission au moment de l'accident hémorragique.

2. La localisation du saignement :

27 patients (67%) ont été admis pour un saignement extérieurisé, tandis que 13 patients (33 %) ont présenté un saignement interne.

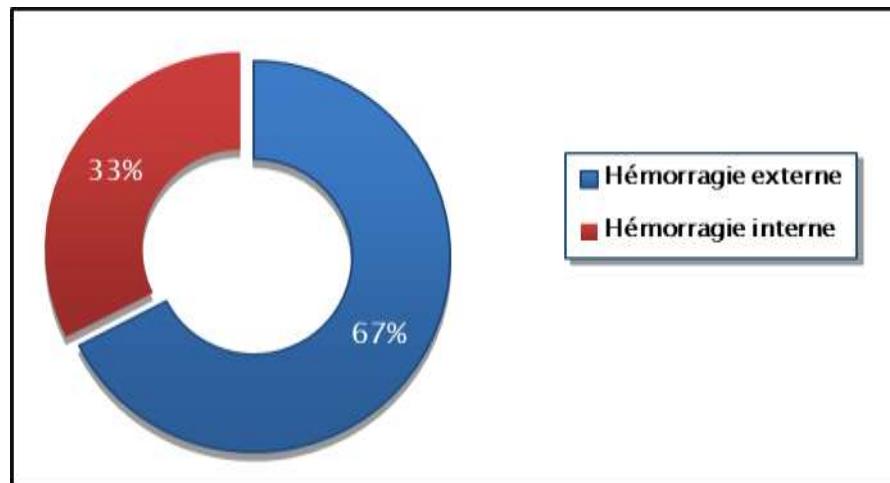


Figure n°21 : La localisation de l'hémorragie.

Dans notre population, les manifestations hémorragiques externes étaient principalement dominées par les hémorragies digestives (12 cas, soit 44,5 %), suivies des hématuries (6 cas, soit 22 %), puis des épistaxis (4 cas, soit 15 %).

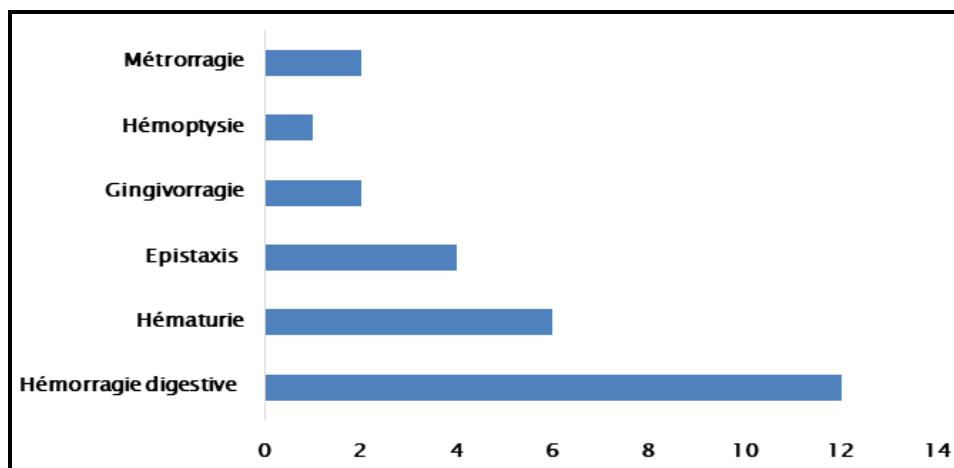


Figure n°22 : Les manifestations hémorragiques externes.

Les hémorragies internes étaient dominées par les saignements intracérébraux (8 cas soit 62 %).

Dans 38 %, le saignement était sous forme d'hématome : hématome pariétal en regard de l'HCG (1 cas), Hématome péri rénal (1 cas), hémopéritoine (1 cas), et hématome du psoas (2 cas).

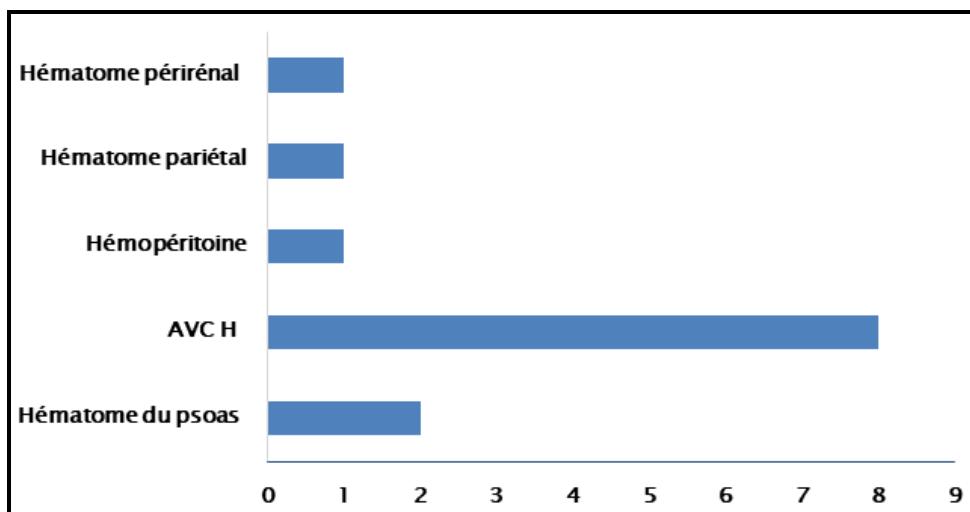


Figure n°23 : Les manifestations hémorragiques internes.

Les hémorragies digestives (29.6 %) et les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (22.2 %) étaient les évènements les plus fréquemment retrouvés chez les patients traités par les AVK, alors que les AOD engendrent plutôt des saignements digestifs (30.7 %).

3. La classification des accidents hémorragiques:

Les complications hémorragiques ont été classées selon la classification des saignements adoptée par la HAS (recommandations de 2008).

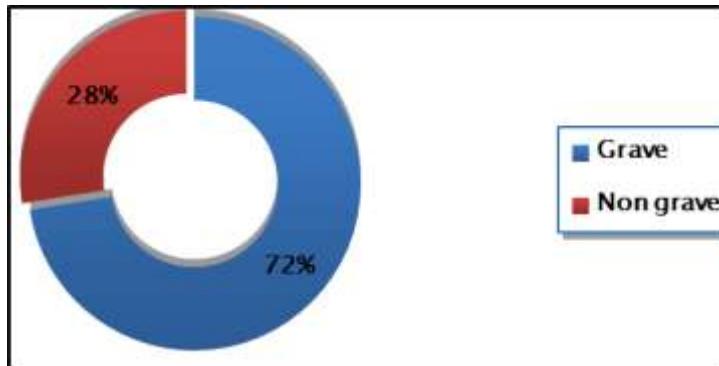


Figure n°24: Répartition des accidents hémorragiques selon la gravité.

⇒ 29 cas ont été jugés graves (72%) :

- 16 patients ont nécessité une transfusion sanguine par des culots globulaires
- 8 cas ont été admis dans un tableau de choc hémorragique (instabilité hémodynamique).
- 15 patients avaient des localisations menaçant le pronostic vital ou fonctionnel :
 - 8 cas d'accident vasculaire cérébral hémorragique
 - 2 cas d'hématome musculaire profond : hématome du psoas
 - 4 cas pour hématome intra-abdominal : hématome péri rénal, hématome pariétal, hématométrite, hémopéritoine.
 - 1 cas d'hémorragie intra alvéolaire.
- 2 patients ont présenté un saignement extériorisé non contrôlé par les mesures habituelles : hématurie massive, hémorragie digestive aigue.
- 7 patients ont nécessité un geste hémostatique urgent.

⇒ 11 cas ont été jugés non graves (28%).

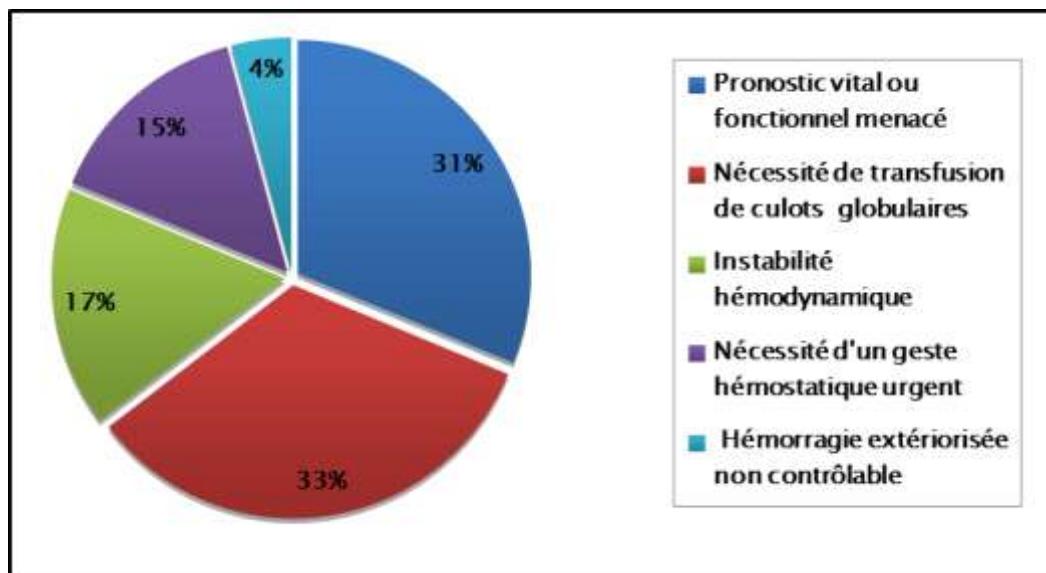


Figure n°25: Critères de gravité des hémorragies grave sous anticoagulants oraux.

Parmi les accidents hémorragiques graves, 66 % des patients (19 cas) étaient traités par AVK, tandis que 34 % (10 patients) prenaient des AOD.

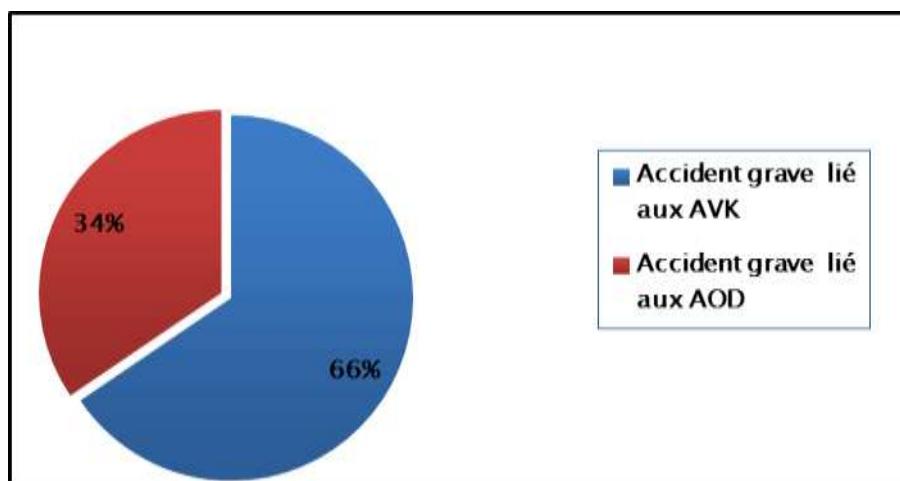


Figure n°26: Répartition des accidents hémorragiques graves selon l'anticoagulant.

4. Les résultats biologiques au moment de l'accident:

4.1. Le Bilan d'hémostase :

a. Les AVK :

Nous avons recueilli le taux d'INR de chaque patient, afin de mettre en évidence, la relation entre l'accident hémorragique et le surdosage en AVK.

Les patients avaient :

- Un INR moyen de 6.69 ± 3.16 avec des extrêmes allant du 2.5 et 15.96
- Environ 78 % des accidents hémorragiques ont eu lieu dans un contexte de surdosage.
- Un TP moyen de $17,07 \pm 14.52$
- Un TCA moyen de 2.02 ± 0.86

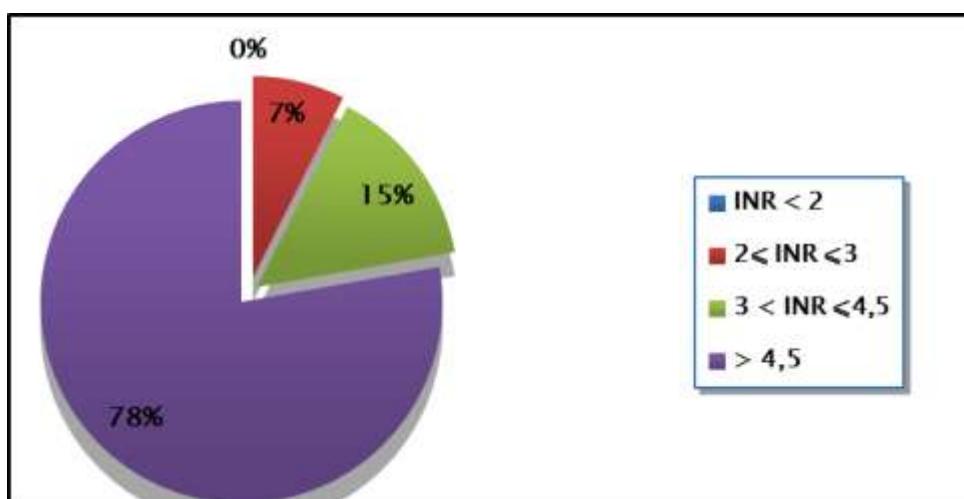


Figure n°27: La valeur de l'INR au moment de l'accident chez les patients sous AVK.

b. La mesure de l'INR avant l'accident :

Parmi les patients étudiés, 22.2 % (6 patients) ne disposaient pas d'une mesure récente de leur INR, ce qui témoignait d'un suivi médical irrégulier. Cette non observance est manifestée par des valeurs d'INR ne se situant pas dans la zone thérapeutique recommandée.

Par ailleurs, 48.1 % des patients (13 patients) étaient en dehors de la zone thérapeutique, tandis que 29.6 % (8 patients) se situaient dans la zone thérapeutique.

Tableau VI: La mesure de l'INR avant l'accident et à l'admission

| | INR avant l'accident | INR à l'admission |
|---------|----------------------|-------------------|
| Cas 1 | 1.93 | 7.7 |
| Cas 2 | 3.15 | 9.28 |
| Cas 3 | 2.94 | 6 .02 |
| Cas 4 | 1.67 | 5.26 |
| Cas 5 | 2.23 | 10.37 |
| Cas 6 | - | 5.77 |
| Cas 7 | 1.88 | 4.94 |
| Cas 8 | 1.76 | 5.52 |
| Cas 9 | - | 3.4 |
| Cas 10 | 3.44 | 7 |
| Cas 11 | 1.18 | 4 |
| Cas 12 | 1.34 | 7 .03 |
| Cas 13 | - | 4.43 |
| Cas 14 | 1.40 | 3 |
| Cas 15 | 2.80 | 4.28 |
| Cas 16 | 2.96 | 10.09 |
| Cas 17 | - | 7.76 |
| Cas 18 | 3.65 | 15.96 |
| Cas 19 | 2.46 | 5.49 |
| Cas 20 | - | 7.29 |
| Cas 21 | 1.13 | 2.5 |
| Cas 22 | 2 | 8.05 |
| Cas 23 | 3.2 | 8 |
| Cas 24 | 3.48 | 5 |
| Cas 25 | - | 9.1 |
| Cas 26 | 4.12 | 6.3 |
| Cas 27 | 1.91 | 7.2 |
| Moyenne | 2.41 | 6.69 |

c. Les AOD :

Les patients avaient :

- Un INR moyen de 1.49 ± 0.38
- Un TP moyen de $70,86 \pm 14.70$
- Un TCA moyen de $1,20 \pm 0.22$

4.2. Le taux d'hémoglobine :

Le taux d'hémoglobine à l'admission était $9,86 \pm 3,16$ g/dl en moyenne. Les extrêmes vont de 4,3 g/dL à 16,3g/dL.

Les patients qui avaient un taux d'hémoglobine < 7 g/dl (9 cas : 22.50 %), ont bénéficié d'une transfusion par des culots globulaires (3.5 culots globulaires en moyenne).

4.3. Le bilan rénal :

Dans notre étude, le DFG moyen est 65.41 ± 23.91 ml/ min

30 patients (75 %) avaient un DFG >60 ml/min, alors que 10 patients avaient un DFG <60 ml/min (25 %) avec une valeur minimale de 8,17 ml/min et une valeur maximale de 97,84 ml / min.

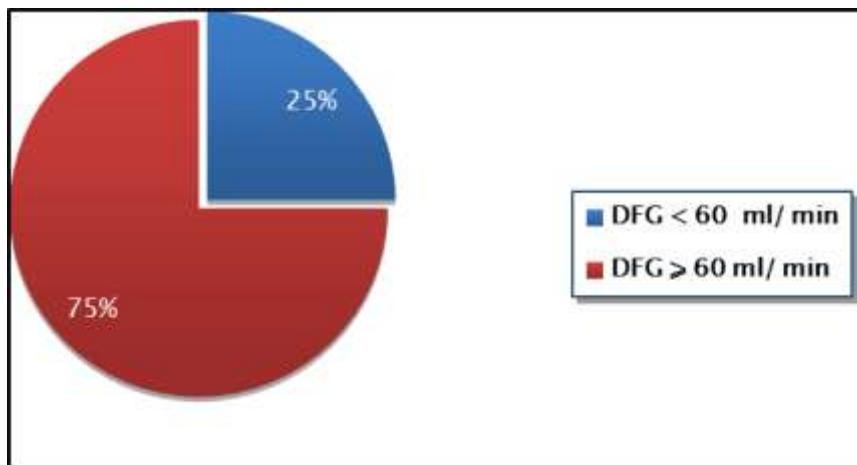


Figure n°28: La fonction rénale chez les patients à l'admission.

4.4. Le bilan hépatique :

Le bilan hépatique était normal (97.5%), sauf pour un seul malade (2.5 %) qui avait une cytolysé hépatique de découverte fortuite (ALAT = 176, ASAT = 98).

5. L'origine du saignement après exploration étiologique :

Les patients stables ou après stabilisation ont bénéficié d'une exploration étiologique. D'après ces explorations, 10 accidents hémorragiques (25 %) ont été liés à des lésions organiques sous-jacentes comme le montre le tableau suivant :

Tableau VII: Le lien entre une lésion organique et la survenue du saignement.

| Saignement | Anticoagulant | Lésion organique |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| Méléna | Acénocoumarol (Sintrom® 4 mg) | Antrite érythémateuse |
| Rectorragies | Acénocoumarol (Sintrom® 4 mg) | Hémorroïdes internes |
| Méléna et hématémèse | Acénocoumarol (Sintrom® 4 mg) | Gastrite avec ulcère bulbaire |
| Méléna | Acénocoumarol (Sintrom® 4 mg) | Gastrite antrale et fundique |
| Hématurie massive | RIVAROXABAN (XARELTO® 20 mg) | Tumeur vésicale localement avancée |
| Métrorragie | RIVAROXABAN (Rexaban ® 20 mg) | Myome sous muqueux de la paroi antérolatérale droite Petit myome intra mural fundique |
| Métrorragie | RIVAROXABAN (Rexaban® 20mg) | Cystadénofibrome séreux de l'ovaire Salpingite chronique non spécifique |
| Hématémèse | RIVAROXABAN (Rexaban ® 20mg) | Gastrite érythémateuse |
| Méléna | RIVAROXABAN (Rexaban ® 20mg) | Multiples ulcérations antro-fundiques ulcère bulbaire |
| Epistaxis + gingivorragie | Apixaban (Eliquis ® 2,5 mg) | Carcinome baso-cellulaire nasal infiltrant |

V. Prise en charge thérapeutique:

Conduite tenue selon le traitement anticoagulant :

1. Les patients sous AVK :

1.1. L'arrêt des AVK :

Vu la gravité du saignement, l'arrêt du traitement anticoagulant était nécessaire pour 19 patients soit 70 % des cas, et l'héparinothérapie a été instaurée simultanément à l'arrêt de l'anticoagulation orale.

Le traitement a été poursuivi pour 8 patients (30 %)

1.2. La restauration d'une coagulation normale :

a. La vitamine K :

La vitamine K a été administrée chez 7 patients (soit un pourcentage de 25.9 %) à une dose de $7,42 \pm 3.11$ mg en moyenne (la posologie varie de 2 à 10 mg).

b. L'apport du PFC :

Aucun patient n'a reçu de PFC.

c. La correction de l'anémie :

Une transfusion de concentré de globules rouges était indiquée chez 11 patients (40.7 %), avec un moyen de $3,36 \pm 1,71$ CG.

1.3. Les gestes d'hémostase :

Pour arrêter le saignement, certains malades ont bénéficié des interventions hémostatiques :

- 2 patients ont subi une dérivation ventriculaire externe, en raison des hématomes intracrâniens qui exerçaient un effet de masse sur la ligne médiane.
- 2 patients ont nécessité un méchage, suite à une épistaxis abondante.
- 1 patient a nécessité un décaillotage et une néphrostomie bilatérale suite à une hématurie massive.

1.4. La reprise du traitement anticoagulant :

La réintroduction des AVK a été envisagée après la stabilisation du patient et arrêt du traitement de substitution chez la majorité des malades (24 patients), soit 88.8 % des cas.

Le changement des AVK vers les AOD a été indiqué chez deux patients.

L'arrêt des AVK avec relais par les antiagrégants plaquettaires a été indiqué chez un patient.

2. Les patients sous AOD :

2.1. L'arrêt de l'AOD :

Tous les patients traités par les AOD ont vu leur traitement anticoagulant arrêté au moment de l'accident hémorragique, avec relais par l'héparinothérapie à dose curative.

2.2. Les gestes d'hémostase :

Un patient a subi une intervention chirurgicale pour évacuer un hématome intra cérébral vu l'engagement du pronostic vital.

Un patient a bénéficié d'un décaillotage hémostatique suite à une hématurie de grande abondance.

2.3. La correction de l'anémie :

Une transfusion de concentré de globules rouges était indiquée chez 5 patients (38.4 %), avec un moyen de $3,80 \pm 1,60$ CG.

2.4. Les antidotes :

Aucun patient n'a nécessité une antagonisation pour l'accident hémorragique.

2.5. La reprise du traitement anticoagulant :

La réintroduction des AOD a été indiqué chez 92.3 % (12 cas) des malades après la phase aigüe.

VI. Évolution :

L'évolution a été marquée par la survenue de 3 décès (7.5 %) :

- Deux décès suite à une hémorragie intracrânienne, liés à la prise des AVK
- Un décès par choc hémorragique réfractaire suite à une hémorragie digestive aigue, en rapport avec la prise des AOD.

Les autres patients ont évolué favorablement (37 patients soit 92 ,5 %), avec une durée d'hospitalisation moyenne de $8.44 \pm 6,7$ jours.

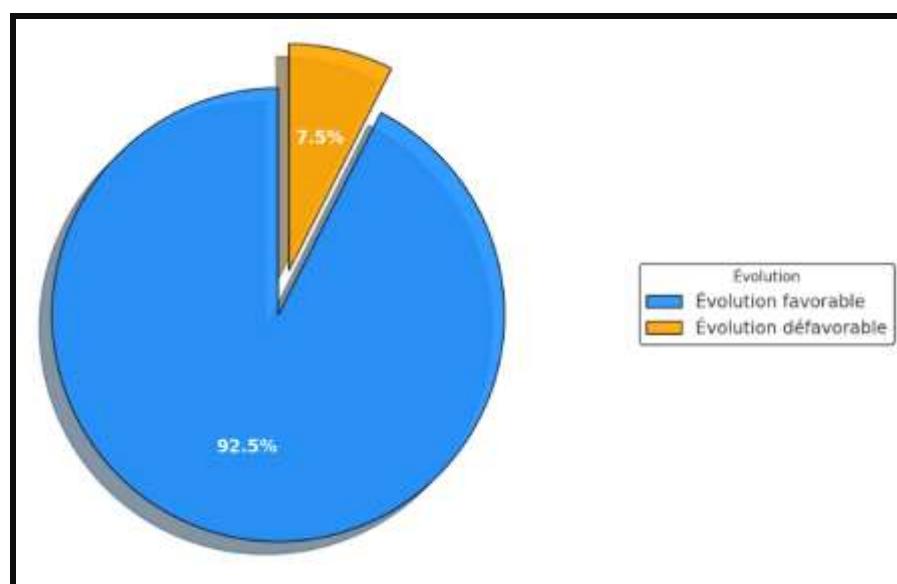


Figure n° 29 : La Répartition des patients en fonction de leur évolution après l'accident.

VII. Comparaison entre les patients traités par AVK et ceux traités par AOD :

Tableau VIII: Les caractéristiques des patients présentant un accident hémorragiques sous anti-coagulant oral .

| Les caractéristiques des patients | AVK (n=27 cas) | AOD (n=13 cas) | Valeur p (α = 0.05) |
|--|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Prévalence globale : Accidents majeur et mineur • Prévalence des accidents hémorragiques majeur | 12.1 % 8.52 % | 4.37 % 3.36 % | 0.0014 0.019 |
| Sexe : | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Homme • Femme | 70.3 % (19 cas) 29.7 % (8 cas) | 46 .1 % (6 cas) 53.9 % (7 cas) | 0.17 |
| Moyenne d'âge | 67 ans ± 15 | 75 ans ±10 | 0,0081 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Age>60 ans | 77.7 % (21 cas) | 84.6 % (11 cas) | 0.69 |
| FDR CVx : | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Diabète • HTA • Dyslipidémie • Tabagisme • Surcharge pondérale • Hérédité coronaire | 14.8 % (4 cas) 37 % (10 cas) 18 .5 % (5 cas) 40.7 % (11 cas) 18.5 % (5 cas) 14.8 % (4 cas) | 38.4 % (5 cas) 61.5 % (8 cas) 46. 1 % (6 cas) 15 .3 % (2 cas) 38.4 % (5 cas) 7.6 % (1 cas) | 0.12 0.18 0.13 0.15 0.24 0.65 |
| ATCDs : | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Accident hémorragique antérieur • Polymédication | 22 .2 % (6 cas) 85 .1 % (23 cas) | 0 % (0 cas) 84.6 % (11 cas) | 0.077 1 |

La prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux au service de cardiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (étude rétrospective 2021–2024)

| | | | |
|---|-------------------|-------------------|--------|
| • Altération des capacités cognitives | 25.9% (7 cas) | 30.7 % (4 cas) | 1 |
| • IDM | 7.4 % (2 cas) | 7.6% (1 cas) | 1 |
| • AVC | 14.8 % (4 cas) | 30.1 % (4 cas) | 0.39 |
| • IHC | 0% (0 cas) | 0% (0 cas) | |
| • IRC | 3.7 % (1 cas) | 0% (0 cas) | 1 |
| • Anémie | 22.2 % (6 cas) | 23 % (3 cas) | 1 |
| • Tumeur | 7.4 % (2 cas) | 7.6 % (1 cas) | 1 |
| Indication du traitement anticoagulant : | | | |
| • RV | 55.5% (15 cas) | 0% (0 cas) | 0.0005 |
| • Valvulopathies | 11.1 % (3 cas) | 7.6 % (1 cas) | 1 |
| • ACFA sur cœur sain | 18.5 % (5 cas) | 69.2 % (9 cas) | 0.0036 |
| • CMI | 11 .1 % (3 cas) | 7.6 % (1 cas) | 1 |
| • MTEV | 0% (0 cas) | 15.3 % (2 cas) | 0.1 |
| • AVC I | 0% (0 cas) | 7.6 % (1 cas) | 0.32 |
| • Durée moyenne du traitement | 8 ans \pm 7.65 | 3 ans \pm 3.9 | 0.011 |
| • Moyenne d'HAS-BLED score | 2.60 \pm 0.95 | 2. 44 \pm 0.71 | 0.74 |
| • Moyenne de CHADS VA score | 3.5 \pm 1.42 | 3 .2 \pm 1.16 | 0.65 |
| Bilan : | | | |
| • INR dans les marges | 15 % (4 cas) | ---- | |
| • Moyenne du DFG en ml / min | 60.35 \pm 25.87 | 75.92 \pm 14.32 | 0.022 |
| • Moyenne de l'Hb en g/ dl | 9.66 \pm 3.38 | 10.26 \pm 2 .6 | 0.55 |

La prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux au service de cardiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (étude rétrospective 2021–2024)

| | | | |
|--------------------------------------|------------------|------------------|-------|
| Accident hémorragique : | | | |
| • Grave | 70.3 % (19 cas) | 76.9 % (10 cas) | 0.72 |
| • Localisation : | | | |
| • Hémorragie digestive | 29.6 % (8 cas) | 30.7 % (4 cas) | 1 |
| • Hématurie | 14.8 % (4 cas) | 15 .3 % (2 cas) | 1 |
| • AVC H | 22.2 % (6 cas) | 15.3 % (2 cas) | 0.69 |
| • Hématome du psoas | 7.4 % (2 cas) | 0 % (0 cas) | 0.55 |
| • Hémopéritoine | 3 .7 % (1 cas) | 0 % (0 cas) | 1 |
| • Hématome pariétal | 3.7 % (1 cas) | 0% (0 cas) | 1 |
| • Hématome péri rénal | 3.7 % (1 cas) | 0 % (0 cas) | 1 |
| • Epistaxis | 11.1 % (3 cas) | 7.6 % (1 cas) | 1 |
| • Gingivorragie | 7.4 % (2 cas) | 0% (0 cas) | 0.55 |
| • Métrorragie | 0 % (0 cas) | 15.3 % (2 cas) | 0.1 |
| • Hémoptysie | 3.7 % (1 cas) | 0% (0 cas) | 1 |
| Prise en charge : | | | |
| • Transfusion | 40.7 % (11cas) | 38.4 % (5 cas) | 1 |
| • Geste hémostatique | 18.5 % (5 cas) | 15.3 % (2 cas) | 0.59 |
| • Antidote | 25.9 % (7 cas) | 0 % (0 cas) | 0.074 |
| • Arrêt anticoagulant en aiguë | 70.3% (19 cas) | 100% (13 cas) | 0.037 |
| • Arrêt définitif de l'anticoagulant | 11.1 % (3 cas) | 7 .6 % (1 cas) | 1 |
| • Reprise | 88.8 % (24 cas) | 92.3 % (12cas) | 1 |
| • Durée d'hospitalisation | 9,62±6,9 jours | 6,08 ±3,27 jr | 0.034 |
| • Evolution favorable | 92.5 %(25 cas) | 92.3 % (12 cas) | 1 |
| • Décès | 7.4 % (2 cas) | 7.6 % (1 cas) | 1 |



Pour mieux comprendre



I. Physiologie de la coagulation :

1. La définition de l'hémostase : [5]

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes physiologiques qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux.

Il a pour but, d'une part, l'arrêt des saignements par la formation d'un caillot et d'autre part, d'éviter les thromboses.

Schématiquement, on distingue trois phases qui sont en réalité simultanées et interdépendantes :

- **L'hémostase primaire** : ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire).
- **La coagulation** : consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge).
- **La fibrinolyse** : permet la destruction des caillots ou la limitation de leur extension.

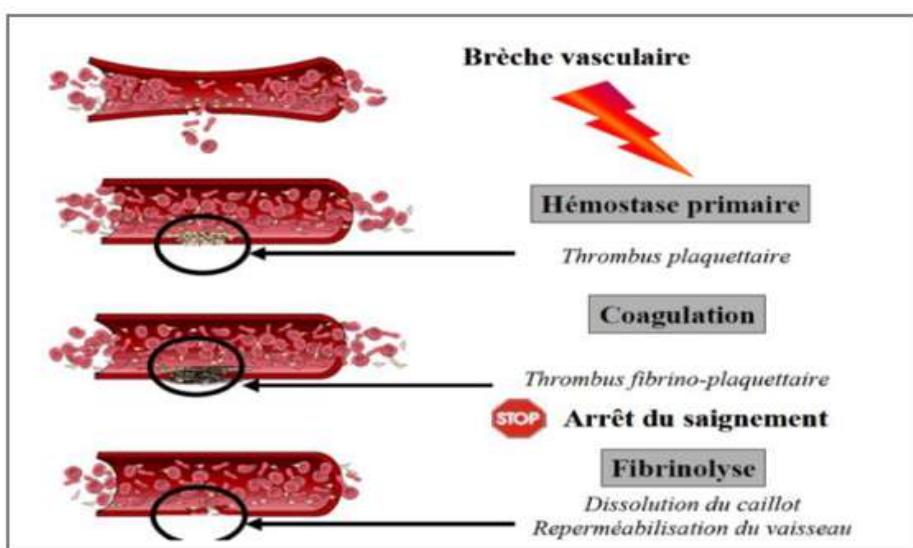


Figure n°30: Les trois temps de l'hémostase. [4]

Ces trois phases obéissent à une parfaite régulation par des facteurs activateurs et inhibiteurs réalisant une véritable « balance hémostatique ».

Le rappel se limitera aux mécanismes de la coagulation, champs d'action des AVK et des AOD.

2. La coagulation :

2.1. La définition :

C'est une cascade de réactions enzymatiques ayant pour objectif la consolidation du thrombus plaquettaire en transformant le fibrinogène en fibrine insoluble. [6]

2.2. Les intervenants dans la coagulation :

a. Les éléments cellulaires : [7]

- **Les cellules endothéliales et les monocytes** : après leur stimulation, elles expriment à leur surface le facteur tissulaire (FT) qui est l'élément déclenchant majeur de la coagulation.
- **Les plaquettes** : servent de surface de catalyse aux réactions de coagulation. Elles peuvent aussi libérer dans le milieu plasmatique de petits fragments de membrane (microvoltaïques) capables de supporter le phénomène de coagulation et donc de l'amplifier.
- **Les fibroblastes** : sont également capables d'exprimer le FT et de synthétiser tout comme les cellules musculaires de nombreux facteurs impliqués dans la coagulation.

b. Les facteurs de la coagulation et leurs inhibiteurs : [8]

13 facteurs dont les numéros correspondent à la chronologie de leurs découvertes. Ils sont définis par un nom et un numéro en chiffre romain. Le suffixe « a » indique que le facteur est sous forme activée.

Ils sont synthétisés par les hépatocytes. Certains nécessitent la présence de vitamine K pour parachever leur synthèse (facteurs II, VII, IX et X et 2 inhibiteurs physiologiques Protéine C et protéine S).

Sur le plan fonctionnel, ils peuvent être répartis en 3 groupes :

- **Fibrinogène : Substrat** final sur qui va agir la thrombine en le transformant de protéine soluble en un réseau insoluble (fibrine).
- **Pro-enzymes ou Zymogènes** : Facteurs II, VII, IX, X, XI, XII, PK, et XIII.
- **Pro-cofacteurs d'enzymes**: Le facteur V, le facteur VIII et le KHPM n'ont pas d'activité enzymatique mais ils accélèrent l'interaction entre une enzyme et son substrat.

c. Les ions de Calcium : [8]

Ils assurent les liens entre les phospholipides et les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants et du FXI.

Ils sont nécessaires à presque toutes les étapes sauf la phase contact.

Tableau IX : Les facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs. [5]

| Facteur | Nom | Fonction | Lieu de synthèse | Vitamine K dépendance |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------|----------------------|-----------------------|
| Facteurs de la coagulation | | | | |
| I | Fibrinogène | Substrat | Foie | |
| II | Prothrombine | Zymogène | Foie | + |
| V | Proaccélérine | Cofacteur | Foie | |
| VII | Proconvertine | Zymogène | Foie | + |
| VIII | Facteur antihémophilique A | Cofacteur | Foie | |
| IX | Facteur antihémophilique B | Zymogène | Foie | + |
| X | Facteur Stuart | Zymogène | Foie | + |
| XI | Facteur Rosenthal | Zymogène | Foie | |
| XII | Facteur Hageman | Zymogène | Foie | |
| XIII | Facteur stabilisant la fibrine | Zymogène | Foie | |
| Facteur tissulaire | | Récepteur VIIa | Multicellulaire | |
| Facteurs inhibiteurs | | | | |
| Antithrombine | | Inhibiteur | Foie | |
| Protéine C | | Zymogène | Foie | + |
| Protéine S | | Cofacteur | Foie | + |
| Thrombomoduline | | Récepteur IIa | Cellule endothéliale | |

2.3. Le déroulement de la coagulation :

a. La conception classique de la coagulation : [9]

a.1. La voie endogène (voie intrinsèque) :

La première étape ou la phase contact. Elle fait appel à 3 facteurs : XII, KHPM et PK.

Elle est initiée par le contact du facteur XII avec une surface électronégative (Verre, Kaolin...). Après ce contact, il y a activation du facteur XII, formation de kallicréine et libération de peptide vasoactif (Bradykinine) à partir du KHPM.

Le facteur XIIa active alors le facteur XI. Celui-ci active le facteur IX en présence de calcium. Le facteur IXa forme un complexe avec le facteur VIIIa, en présence de calcium et une surface membranaire chargée négativement. Ce complexe va activer le facteur X.

a.2. La voie exogène (voie extrinsèque) :

Le facteur tissulaire est une protéine membranaire exprimée par la plupart des tissus. Ce facteur induit l'activation du facteur VII qui va à son tour activer le facteur X.

a.3. La voie commune :

Elle correspond aux réactions enzymatiques conduisant à la formation de fibrine à partir du fibrinogène.

Dans un premier temps, il y a une activation de la prothrombine en thrombine par le complexe formé par le facteur Xa, le facteur Va, le calcium et les phospholipides plaquettaires. La thrombine convertira le fibrinogène en monomères de fibrine qui vont former le caillot de fibrine par des liaisons électrostatiques. Ce caillot reste soluble.

Le facteur XIII activé par la thrombine va agir sur le caillot pour le rendre insoluble par la transformation des liaisons entre les monomères de fibrine en liaisons covalentes

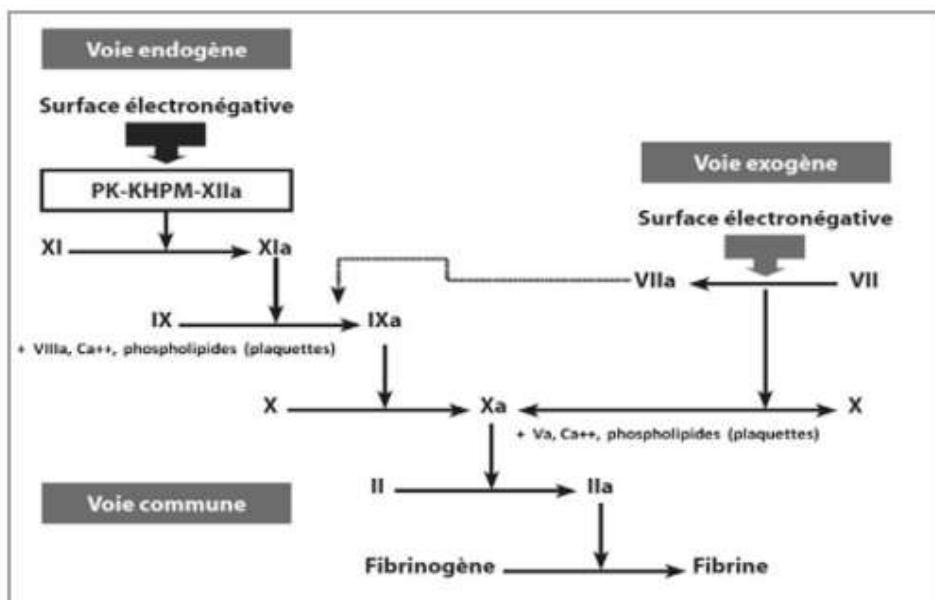


Figure n°31 : Le concept classique de la coagulation. [9]

Ce concept de deux voies ne correspond pas réellement à ce qui survient *in vivo* au décours d'une lésion vasculaire. En revanche, il reflète assez justement les mécanismes mis en jeu *in vitro*, permettant ainsi l'interprétation des tests de coagulation : (TCA, INR, TP).

b. La conception actuelle de la coagulation : [10]

b.1. La phase d'initiation :

- Le FT est exposé et se lie au FVIIa ou VII, qui est ensuite activé en FVIIa.
- Le complexe entre le FT et le FVIIa active le FIX et le FX.
- Le FXa se lie au FVa sur la surface cellulaire.

b.2. La phase d'amplification :

- Le complexe FXa/FVa transforme de faibles quantités de prothrombine en thrombine.
- La faible quantité de thrombine générée active localement les FVIII, FV, FXI et les plaquettes.
- Les plaquettes activées fixent les FVa, FVIIa et FIXa.

b.3. La phase de propagation :

- Le complexe FVIIIa/FIXa active le FX à la surface des plaquettes activées.
- Le FXa, en association au FVa, transforme d'importantes quantités de prothrombine en thrombine, engendrant ainsi un "pic de thrombine".
- Le "pic de thrombine" provoque la transformation du fibrinogène en fibrine aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine stable.

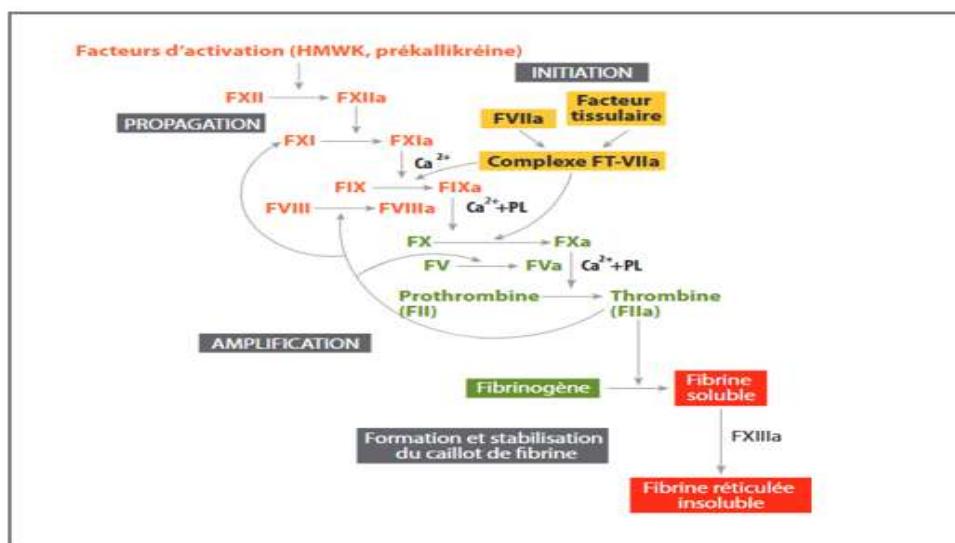


Figure n°32 : Le concept actuel de la coagulation. [11]

2.4. La Régulation da la coagulation : [12]

But:

- Limiter l'activation de la coagulation au niveau des brèches vasculaires.
- Empêcher l'extension des caillots.
- Maintenir l'équilibre des enzymes de la coagulation.

03 systèmes inhibiteurs:

- L'antithrombine : inhibe principalement le facteur IIa mais aussi le FXa, le FIXa et partiellement le FXIa. Son activité anticoagulante est augmentée de façon très importante par l'héparine.
- Le système protéine C-protéine S : La PCa est un inhibiteur des facteurs Va et VIIa. Son action est augmentée par une autre substance circulante dans le sang, la Protéine S (PS).
- Le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) : inhibiteur du complexe: FT-VIIa.

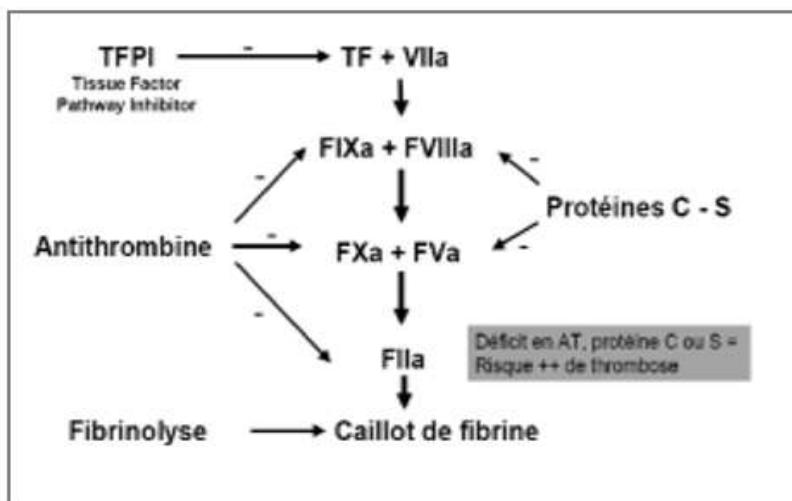


Figure n°33 : Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation. [12]

II. Anticoagulants oraux :

1. Les antivitamines K :

1.1. L'historique :

La découverte des AVK s'est faite en trois étapes :

- Schoefield, entre 1922–1924, fait la description d'une maladie du bétail dite « du mélilot », qui se manifeste par des hémorragies [13–14].
- Roderick, entre 1929–1931, établit qu'elle s'accompagne d'une chute du taux de prothrombine chez les animaux malades [15].
- Link et Campbell, en 1934, montrent que c'est un dérivé de l'hydroxy-coumarine qui en est la cause (Warfarine), et déterminera son antagonisme avec la vitamine K [16].
- En 1951, une intoxication volontaire massive par le Warfarine, a suggéré la possibilité de son utilisation en thérapeutique [17].

1.2. La définition et la classification :

Les AVK sont des anticoagulants actifs par voie orale, très largement prescrits dans la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques veineuses et artérielles, souvent pour de longues périodes.

Les AVK aujourd'hui commercialisés appartiennent à deux familles, celle des dérivés coumariniques comprenant la warfarine (Coumadine®) et l'acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®), et celle des dérivés de l'indanidine avec la fluindione (Préviscan®). [1–18]

On distingue les AVK à demi-vie courte (acénocoumarol, 8h) et ceux à demi-vie longue (fluindione, 31h ; warfarine, 35 à 45h) [19].

La majorité des études cliniques disponibles sur la classe des AVK ont été effectué avec la Warfarine [20]. Au Maroc le Sintrom® 4 mg (Acénocoumarol) est le principal représentant de cette classe pharmacologique. [21].

Tableau X : Les AVK les plus couramment utilisés : [20] [21].

| DCI | nom commercial | Demi-vie | Dose par comprimé (mg) | Posologie moyenne pour un adulte (mg/j) | Temps de retour de la normale de la coagulation après arrêt du traitement (j) | Disponibilité au Maroc |
|----------------------|--------------------------|-----------|------------------------|---|---|------------------------|
| t1/2 courte | | | | | | |
| Acénocoumarol | Sintrom® Minisintrom® | 8h | 4 1 | 4-8 | 2-3 | Oui Non |
| t1/2 longue | | | | | | |
| Fluindione | Préviscan ® | 31 h | 20 | 20-40 | 3-4 | Non |
| Warfarine | Coumadine ® | 35 à 45 h | 2 ou 10 | 4-10 | 4 | Non |

1.3. La structure moléculaire des AVK :

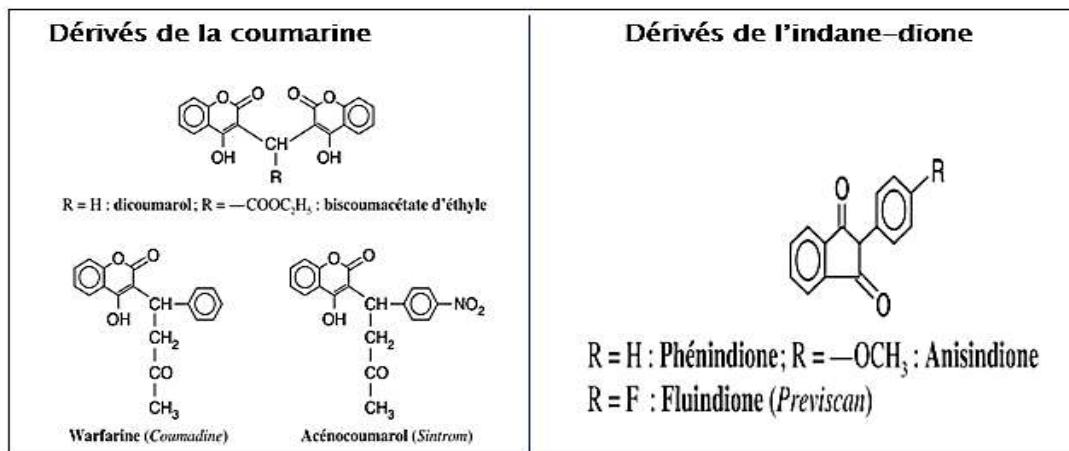


Figure n°34 : La structure chimique des trois familles d'AVK. [22]

1.4. Les propriétés pharmacologiques :

a. Les propriétés Pharmacocinétiques :

Les AVK s'administrent par voie orale, leur absorption digestive est bonne, mais elle peut être diminuée par l'administration simultanée de topiques digestifs et de cholestyramine. [23]

Elles passent ensuite dans le sang où elles se trouvent liées principalement à l'albumine (plus de 90 % des AVK). Cette forme liée est pharmacologiquement inactive mais devient active lorsqu'elle se dissocie. Ceci explique en partie l'effet prolongé des AVK après l'arrêt du traitement, ainsi que des phénomènes de surdosage qui peuvent apparaître lors de la prescription d'autres médicaments se liant à l'albumine. [18–22]

Les AVK subissent un métabolisme hépatique passant par les cytochromes P (CYP) 450 2C9 (voie majeure) et les CYP 1A2,2C8,2C18,2C19, et3A4 (voies mineures) pour être transformés en métabolites inactifs qui seront éliminés par voie rénale. [23–24]

Leurs demi-vies d'élimination sont différentes : de 35 à 45 heures pour la warfarine, 31 heures pour la fluindione et 8 heures pour l'acénocoumarol. Plus longue est la demi-vie de l'AVK et plus longue est la réversibilité de son effet à l'arrêt du traitement. Cette réversibilité varie de 2 à 5 jours. [18–22]

Il est à noter que :

- Les AVK ont un passage transplacentaire. Il y a donc un risque d'avortement spontané et d'hémorragies fœtales. Ils sont déconseillés aux 1er et 3ème trimestres de la grossesse. [20]
- L'allaitement est possible pendant un traitement par warfarine ou acénocoumarol en raison d'un très faible passage dans le lait maternel. En revanche, l'allaitement est contre-indiqué pendant un traitement par fluindione. [26]

b. Les Propriétés Pharmacodynamiques :

La vitamine K est un élément majeur de la coagulation plasmatique. Son déficit lors de carence, ou son inactivation excessive lors d'intoxications par AVK entraînent des syndromes hémorragiques d'intensité proportionnelle au déficit d'activité. [27]

Les antivitamines K agissent en bloquant le cycle d'oxydation-réduction de la vitamine K : Ils inhibent de manière compétitive les vitamines K réductases (Quinone et Epoxyde réductases) qui réduisent la vitamine K, après son oxydation, lors de la carboxylation des résidus glutamiques des précurseurs des facteurs de coagulation II, VII, IX, X, Protéine C et protéine S. Cette carboxylation étant indispensable pour transformer ces précurseurs en facteurs actifs de la coagulation. [27]

Le blocage du cycle de régénération de la vitamine K réduite induit la synthèse de facteurs inactivables et donc improches à jouer leur rôle dans la coagulation plasmatique qui vont s'accumuler dans l'hépatocytes sous forme de PIVKA (protéines induites par l'absence de vitamine K) [28]

Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les taux diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte (demi-vie de 6 heures pour les facteurs VII et protéine C) et les derniers sont ceux dont la demi-vie est la plus longue (2–3 jours pour les facteurs X et II). [18]

Équilibrer un traitement par AVK demande donc plusieurs jours en pratique et jamais moins d'une semaine. [18]

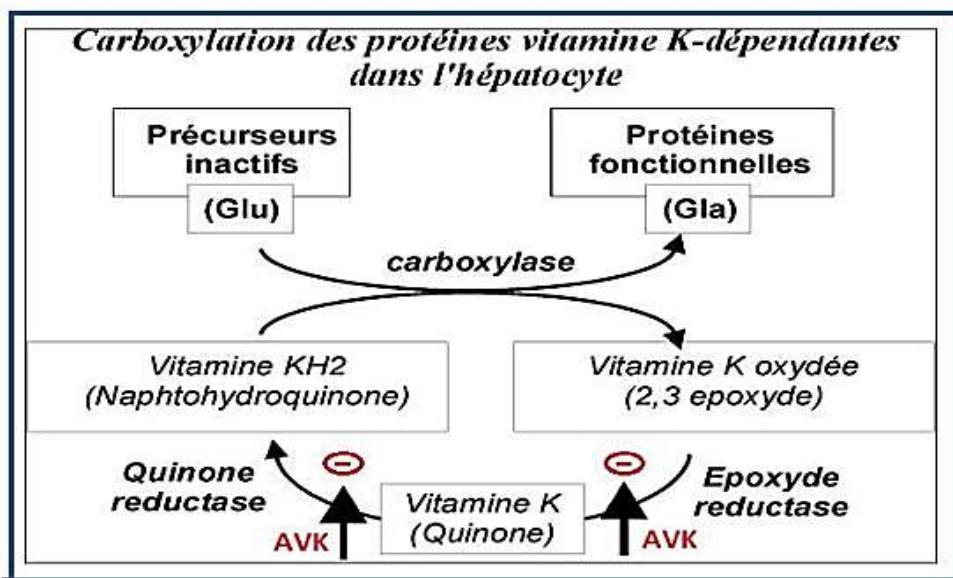


Figure n°35 : Mécanisme d'action des antivitamines K. [27]

1.5. L'administration des AVK : [18-29]

Elles concernent :

a. Le mode :

L'administration des AVK se fait par voie orale : avaler les comprimés le soir au dîner, avec un minimum de lipides pour permettre leur absorption intestinale, de préférence.

b. Le rythme :

Les AVK sont administrés en une prise par jour de préférence le soir à heure fixe, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR : le prélèvement étant fait le matin, le résultat est connu dans la journée, et la modification éventuelle de la posologie peut se faire le soir même.

c. La dose :

En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie des AVK est strictement individuelle.

c.1. La dose initiale :

La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre : il ne faut donc pas utiliser de dose de charge. Elle sera adaptée en fonction des résultats biologiques.

Elle est habituellement plus faible chez les sujets à risque hémorragique particulier :

- Les poids < 50 kg.
- Les sujets âgés : le traitement doit être débuté par une dose plus faible, habituellement 1/2 à 3/4 de la dose d'équilibre.
- L'insuffisant hépatique.

Cas particulier : la reprise d'un traitement par AVK

On utilise le même médicament que celui qui était prescrit initialement.

La dose initiale est :

- La même que la dose d'entretien.
- Sauf si le malade est à risque hémorragique particulier.

c.2. La dose d'équilibre :

La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale en fonction de l'INR souhaité. L'ajustement de posologie s'effectue par palier.

Tableau XI: Les paliers d'ajustements de différentes molécules pour obtenir la dose d'équilibre.

[18-29]

| DCI | Produit | Dose initiale | Palier d'ajustement |
|----------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| <i>Acenocoumarol</i> | SINTROM® 4 mg =1 comprimé | 4 mg =1 comprimé | 1 mg = ¼ de comprimé à 4 mg |
| | MINISINTROM® 1 mg | 1 mg, =1 comprimé à 1 mg | 1 mg |
| <i>Warfarine</i> | COUMADINE® 2mg = 2 cp ½ à 2 mg | 5 mg = 2 cp ½ à 2 mg | 1 mg = ½ comprimé à 2 mg |
| | COUMADINE® 10mg | 5 mg = ½ cp. à 10 mg | 1 mg = ½ comprimé à 2 mg |
| <i>Fluindione</i> | PREVISCAN® 20mg. = 20 mg (1 cp.) | = 20 mg (1 cp.) | 5 mg (soit ¼ de comprimé) |

c.3. La conduite à tenir en cas d'oubli : [30]

En cas d'oubli, il faut prendre en compte le temps écoulé entre le moment habituel de prise et celui de la prise de conscience de l'oubli. Si ce délai est inférieur à 8 heures, la prise peut être rattrapée, en revanche s'il est supérieur à 8 heures la prise doit être sautée et le patient doit reprendre son traitement à l'heure habituelle.

Il est important de veiller à ce que le patient ne prenne jamais de double dose pour compenser un oubli. L'oubli doit être signalé et noté dans le carnet de suivi du patient.

1.6. Les indications des anti-vitamines K : [18-30]

Les AVK sont indiqués dans la prévention de la formation ou de l'extension d'une thrombose ou d'une embolie. Les indications validées par des études cliniques ou par un consensus professionnel sont les suivantes :

- Prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies emboligènes (arythmie complète par fibrillation atriale, valvulopathies, prothèses valvulaires mécaniques).
- Prévention des complications thromboemboliques 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 récidives, en relais de l'héparine.
- Prévention des thromboses sur cathéter.

Mais, à l'heure actuelle, ils ont été remplacés par les AOD dans quasiment toutes les indications à quelques exceptions près :

- Le syndrome des anti phospholipides (SAPL).
- Les valves mécaniques et sténoses mitrales serrées.
- Chez l'insuffisant rénal sévère.

1.7. La durée du traitement par les AVK et l'INR cible :

Ils dépendent de la pathologie traitée :

Tableau XII : la durée du traitement et la valeur de l'INR cible en fonction des indications : [1]

| INDICATIONS | Recommandations |
|---|---|
| Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans la Fibrillation auriculaire (FA) | INR – Durée du traitement Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire |
| - Valvulopathies mitrales (particulièrement le rétrécissement mitral si facteur(s) favorisant(s) : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme. | Cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie |
| Prothèses valvulaires | |
| • Prothèses mécaniques en position mitrale | Cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie |
| • Prothèse mécaniques en position aortique | Cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie |
| - avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA...) ou de 1 ^e génération. | Cible 2.5 INR 2 à 3 ; à vie |
| - Sans autre facteur de risque ou de 2 ^e génération | Cible 2.5 INR 2 à 3 ; à vie |
| • Prothèses mécaniques en position tricuspidale | Cible 2.5 INR 2 à 3 ; à 3 mois |
| • Prothèses biologiques | |
| Infarctus du myocarde : | |
| - Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... | Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 1 – 3 mois |
| - Prévention de la récidive d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine | Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie |
| Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récidives, en relais de l'héparine. | Cible 2.5 ; INR 2 à 3 3-6 mois* |
| *Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution). | |
| Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche | Cible 2.5 ; INR 2 à 3 Durée en fonction du risque Thromboembolique |
| Prévention des thromboses sur cathéter (à faible dose) | L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf J8 pour éliminer une hypersensibilité |

1.8. Les contre-indications des AVK : [20-29]

La gravité potentielle des accidents hémorragiques par les AVK oblige à respecter strictement les contre-indications du traitement :

- Les hypersensibilités aux excipients ou molécules présentes dans ces médicaments.
- L'insuffisance hépatique sévère.
- L'allaitement (indanediones).
- La fluindione est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé.
- La grossesse (notamment les 15 derniers jours).
- En association avec :
 - Acide acétylsalicylique \geq 3g/j.
 - Miconazole (voie générale ou gel buccal).
 - Millepertuis (plante utilisée en phytothérapie).
 - Phénylbutazone par voie générale.
- L'indiscipline du patient, qui n'accepte pas la surveillance biologique du traitement ou qui n'en comprend pas les risques potentiels.

L'usage déconseillé :

A ces contre-indications viennent s'ajouter des circonstances où l'utilisation des AVK est généralement déconseillée et ne se conçoit qu'après évaluation très soigneuse du rapport bénéfice/risque individuel:

- Risque hémorragique :
 - Lésion organique susceptible de saigner.
 - Ulcère gastroduodénal récent ou évolutif.
 - Varices œsophagiennes.
 - HTA non contrôlée (pression artérielle diastolique > 120 mmHg).
 - Intervention neurochirurgicale ou ophtalmologique récente.
 - Accident vasculaire cérébral récent (sauf en cas d'embolie systémique)
- Toute anomalie préexistante de la coagulation.
- Insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 20 ml/min).
- Grossesse.
- Allaitement (excepté warfarine).
- Association à :
 - Acide acétylsalicylique à faible dose par voie générale.
 - AINS par voie générale.
 - Chloramphénicol.
 - Diflunisal.
 - Fluoro-uracile.

1.9. Les effets indésirables :

a. Les manifestations hémorragiques :

La complication la plus fréquente du traitement anticoagulant oral est le saignement qui peut être spontané ou traumatique, associé ou non à un surdosage dans différentes localisations dont le risque hémorragique augmente de façon exponentielle avec l'INR [18]. En France par exemple, elle occupe la première place des accidents iatrogènes entraînant une hospitalisation [2].

Le risque d'accident hémorragique est maximal durant les premiers mois du traitement, et donc la surveillance doit être particulièrement rigoureuse durant cette période, en particulier lors du retour à domicile d'un patient hospitalisé. [29]

b. Les Manifestations immuno-allergiques :

Ces manifestations immuno-allergiques non dose-dépendantes sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques. Elles sont plus fréquentes et plus importantes avec la fluindione qu'avec les dérivés coumariniques. [30]

L'arrêt du traitement s'impose, il est en règle suivi d'une guérison sans séquelles, mais la ré-administration d'un dérivé de l'indanenedione est contre-indiquée en raison du risque de réaction croisée [30].

b.1. Les manifestations allergiques avec les dérivés de l'indanenedione : [18-31]

Elles peuvent se manifester par un ou plusieurs des signes suivants :

- Œdème.
- Éruptions cutanées diverses.
- Cytopénie.
- Insuffisance rénale aiguë.
- Perturbations du bilan hépatique, hépatite.
- Pneumopathie interstitielle.
- Fièvre.
- Hyper éosinophilie, voire drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (syndrome DRESS).

b.2. Les manifestations allergiques avec les dérivés coumariniques : [18-31]

Ils peuvent provoquer :

- Des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit.
- Très rarement : vascularite.
- Très rarement : atteinte du foie.

b.3. Les autres effets : [18-31]

- Diarrhée.
- Douleurs des articulations ou des muscles.
- Alopécie.
- Rarement : nécroses cutanées localisées.

1.10..Les facteurs influençant l'efficacité des AVK :

L'effet anticoagulant des AVK varie beaucoup d'un individu à l'autre et chez le même individu. Les principaux facteurs de la variabilité de la réponse sont :

a. L'observance thérapeutique : [32]

Se définit comme le degré avec lequel un patient suit les prescriptions médicales concernant la diète, l'exercice ou encore un traitement médicamenteux.

Elle englobe la prise effective du traitement, mais aussi la capacité du patient à respecter les horaires des prises et les consignes diverses (avant, pendant ou après un repas ...).

L'observance aux anticoagulants oraux est très médiocre. Selon diverses études réalisées dans le traitement de la fibrillation auriculaire, le taux oscille entre 10 et 26 %.

b. L'âge :

Chez le sujet de plus de 70 ans, la dose nécessaire pour obtenir une hypocoagulabilité souhaitée décroît probablement en raison de la diminution du catabolisme des AVK.

La stabilité du traitement est difficile à obtenir en raison de la fréquence des pathologies intercurrentes et des traitements souvent associés. [33]

c. L'alimentation : [33]

Un changement dans les habitudes alimentaires est une des causes à rechercher lors d'une variation subite de l'INR. L'effet anticoagulant peut diminuer avec la quantité de vitamine K ingérée quotidiennement.

Les régimes riches en légumes verts peuvent entraîner une résistance relative au traitement anti vitaminique K. Ces aliments en cause doivent être connus par le patient et par son entourage.

Tableau XIII : La teneur des aliments en vitamine K :[21]

| Aliments riches en vit K pouvant diminuer l'INR | Aliments de richesse modérée pouvant diminuer l'INR s'ils sont consommés de façon excessive (1-10 µg/100g) |
|---|---|
| Teneur très riche en vit K (100-1000 µg/100g) Huile de colza, huile de soja. Brocolis, choux vert, choux de Bruxelles, choucroute, laitue, cresson, persil, épinard, fenouil. | Huile de maïs, huile de palme, huile de tournesol, crème, beurre, fromage, orge, avoine, pain complet, son de blé, céréales du petit déjeuner. Boeuf haché, foie de génisse et d'agneau. Pomme, myrtille, fraise, raisin, pêche, prune. Datte, figue. Aubergine, carotte, céleri, courgette, tomate. |
| Teneur élevée en vit K (10-100 µg/100g) Margarine, huile d'olive, choux rouge, choux-fleur, asperge, concombre avec peau, poireau, haricot vert, fève, pois, poulet avec peau, foie et abats. | |

Il est important de conseiller au patient de conserver un régime alimentaire équilibré et relativement constant dans le temps, de manière à assurer un équilibre avec la dose d'anti vitamine K ingérée.

d. Les facteurs génétiques : [25-34-35]

Depuis une dizaine d'années, des variations génétiques (polymorphismes) ont été identifiées comme des déterminants majeurs de la réponse aux AVK.

Deux gènes sont principalement impliqués : l'un codant pour la vitamine K époxide réductase, VKORC1, cible pharmacologique des AVK, et l'autre codant pour le cytochrome P450 2C9, CYP2C9, responsable du métabolisme des AVK coumariniques en dérivés inactifs.

Les polymorphismes de VKORC1 et CYP2C9 sont très fréquents dans la population générale et varient en fonction de l'origine ethnique. Les patients porteurs de ces polymorphismes présentent une hypersensibilité aux AVK, qui se traduit par une dose faible à l'équilibre, une réponse précoce à l'instauration du traitement et un risque de surdosage majoré par rapport aux patients « sauvages ».

Par ailleurs, des cas rares de résistance aux AVK sont expliqués par des mutations dans le gène VKORC1.

L'intérêt potentiel du génotypage (VKORC1 et CYP2C9) à l'échelon individuel réside dans l'identification des patients hypersensibles, contribuant au développement d'une médecine personnalisée plus sûre. Cependant l'intérêt pharmaco-économique du génotypage dans la prise en charge des malades traités par AVK reste actuellement controversé.

e. Les interactions médicamenteuses : [36]

Les médicaments peuvent interférer avec les AVK et modifier l'INR. Il est nécessaire de contrôler l'INR 3 jours après la mise en route, la modification de la posologie ou l'arrêt du médicament. La liste de ces médicaments se trouve sur le site de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Annexe 2

e.1. Contre indiqués :

- Aspirine à dose inflammatoire (< 3 gr par jour).
- Aspirine à dose antalgique (> 500 mg et < 3 gr) s'il existe un ulcère gastroduodénal.
- AINS pyrazolés (phénylbutazone commercialisée sous le nom de Butazolidine®).
- Miconazole (Daktarin®) par voie générale ou en gel buccal.
- Millepertuis : plante connue pour ses effets antidépressifs (phytothérapie).

e.2. Possibles mais déconseillés :

- L'association aux autres anti-inflammatoires (AINS) est déconseillée. Mais si elle est indispensable, ils peuvent être prescrits sous surveillance étroite de l'INR.
- Aspirine à dose antalgique (> 500 mg et < 3 gr) à condition qu'il n'y ait pas un ulcère gastroduodénal.
- Aspirine à dose antiagrégante (50 à 375 mg/j) s'il existe des antécédents d'ulcère gastroduodénal.

e.3. Surveillance étroite :

La prescription des antibiotiques doit conduire à un contrôle rapproché des INR en débutant 3 jours après la première prise. Cette règle s'applique plus particulièrement aux antibiotiques suivants : fluoroquinolones, macrolides, cyclines, cotrimoxazole, certaines céphalosporines.

f. Les pathologies associées (comorbidités) : [35]

Sont décrits comme influençant la réponse aux AVK, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, les épisodes infectieux aigus (risque de surdosage).

Dans un contexte tumoral, la variabilité individuelle de coagulabilité, associée à de possibles interactions entre l'AVK et la chimiothérapie anticancéreuse, nécessitera une surveillance accrue de l'INR.

1.11.La surveillance :

a. La surveillance clinique : [1]

Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique appropriée est recommandée pendant toute la durée du traitement, à la recherche d'éventuels signes de saignement extérieurisé ou de signes pouvant évoquer un saignement non extérieurisé (asthénie, dyspnée, polypnée, pâleur, hypotension, tachycardie, céphalée ne cédant pas au traitement, malaise, chute brutale du taux d'hémoglobine, etc.). [1]

b. La surveillance biologique :

b.1 Les objectifs de la surveillance : [37]

Le suivi biologique de l'anticoagulation des AVK est absolument indispensable pour :

- Vérifier l'efficacité du traitement ou la prise du médicament (observance).
- Définir la posologie optimale pour chaque patient.
- Rechercher un surdosage asymptomatique ou en cas d'hémorragie.
- Vérifier l'équilibre du traitement en cas de modification des traitements associés.
- En période pré et post-opératoire : chirurgie ou procédure invasive.

b.2 Les éléments de la surveillance : [1-18-38]

Avant l'initiation du traitement, il est recommandé de faire un bilan d'hémostase (TP, TCA) afin de détecter d'éventuels troubles de l'hémostase et de pouvoir ainsi adapter au mieux la posologie initiale.

L'élément principal de la surveillance est l'International Normalized Ratio (INR) qui dérive, comme le taux de prothrombine (TP), du temps de Quick (temps de recoagulation d'un plasma citraté en présence de calcium et d'un extrait tissulaire dénommé thromboplastine) :

$$INR = \left[\frac{TQ_{malade}}{TQ_{témoin}} \right]^{ISI}$$

ISI = Indice de sensibilité international des thromboplastines

Où l'ISI est un indice de standardisation internationale qui dépend de la thromboplastine utilisée et qui permet de normaliser les résultats de l'INR et donc de réduire la variabilité inter-laboratoire, permettant un meilleur suivi.

Il a été démontré que l'efficacité de la prévention est corrélée à la proportion d'INR dans la zone thérapeutique et que le risque hémorragique est proportionné à l'INR.

En l'absence de traitement anticoagulant, l'INR est égale à 1.

À l'exception de certaines situations spécifiques (valvulopathies et prothèse de valve cardiaque mécanique notamment), un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que :

- Un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante et donc un risque thrombotique.
- Un INR supérieur à 3 traduit une anticoagulation excessive et donc un risque hémorragique augmenté. Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à une majoration significative du risque hémorragique.

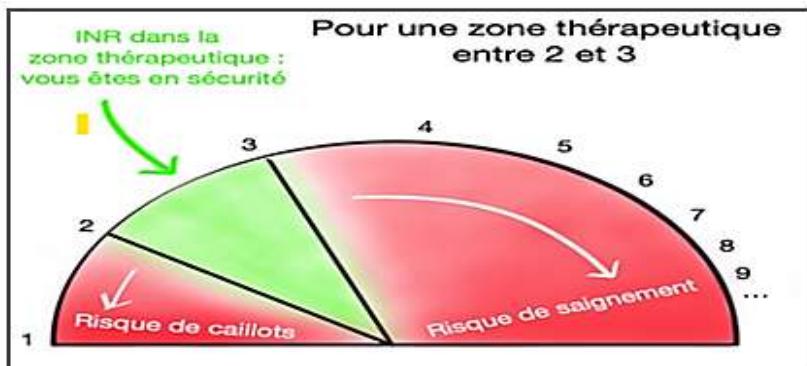


Figure n°36 : La signification de la fluctuation des valeurs de l'INR. [39].

b.3 Le rythme des contrôles biologiques :

Après l'initiation du traitement, le premier contrôle de l'INR doit se faire en général après la 3ème prise d'AVK, soit le 4ème jour au matin. [1]

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, afin d'apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas entre 3 et 6 jours après le 1er contrôle). [1]

Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués 1 à 2 fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois. [1]

En cas de modification posologique, de maladie intercurrente, d'introduction ou de retrait d'un médicament, les contrôles doivent être de nouveau faits de façon rapprochée jusqu'à stabilisation. Les contrôles doivent également être plus rapprochés en cas d'anticoagulation chroniquement instable. [20]

Seul l'INR doit être utilisé pour surveiller les traitements par AVK. Il a été montré que la surveillance par l'INR s'accompagnait d'une diminution des complications hémorragiques par rapport à une surveillance par le taux de prothrombine (TP), autre expression du TQ. Le TP doit être abandonné pour la surveillance des AVK [20].

b.4 La carte de suivi : [18 -40].

Un carnet d'information et de suivi du traitement doit être remis au patient. Il permet d'enregistrer régulièrement les résultats du taux de coagulation (INR), les variations de la posologie des AVK, ainsi que la date du prochain contrôle. Cela favorise l'observance thérapeutique et améliore ainsi la sécurité d'utilisation des anticoagulants.

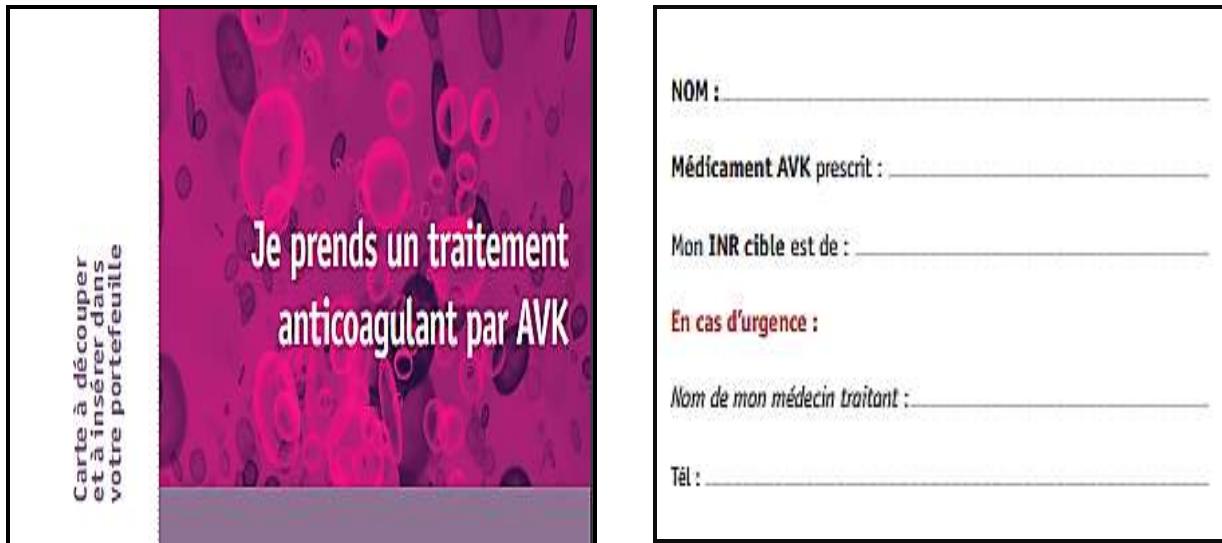


Figure n° 37: La carte de suivi des patients traités par les AVK. [41].

b.5 L'auto surveillance de l'INR :

Parallèlement au contrôle de l'INR effectué en laboratoire d'analyses médicales à partir d'un prélèvement veineux, un autre mode de test s'est développé dans certains pays fondé sur l'utilisation des dispositifs d'auto mesure de l'INR, réalisant le contrôle à partir d'un prélèvement capillaire (ETATS-UNIS, CANADA, BELGIQUE) [42].

L'appareil d'auto mesure est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique sur le traitement par AVK, ainsi qu'une formation à l'utilisation du dispositif d'automesure. Le patient réalise l'automesure de l'INR mais pas l'autocontrôle de son traitement : l'ajustement thérapeutique reste sous le contrôle du médecin traitant. [43]

Le rythme de la surveillance par automesure est d'au moins une fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR, puis toutes les deux semaines en période stabilisée. Des INR supplémentaires sont possibles en cas de changement de posologie ou d'événement particulier justifiant un contrôle. [43]

L'utilisation de ces dispositifs a démontré une amélioration significative du temps passé dans la zone thérapeutique par rapport à la surveillance réalisée en laboratoire et une réduction des événements thromboemboliques et du risque de décès [43]

En France, le rapport de la HAS conclut qu'au vu de l'absence d'éducation des patients à leur traitement et une absence d'organisation en clinique d'anticoagulants, la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique reste la priorité, l'auto surveillance ne pouvant être efficace que chez les malades capables de l'effectuer mais aussi de prendre en charge de manière globale leur traitement. [42]



Figure n°38 : Dispositif d'automesure de l'INR. [43]

1.12. La prise en charge en cas de surdosage : [44]

a. Les surdosages asymptomatiques :

C'est une situation fréquente (15 à 30 % des contrôles d'INR, suivant les études). Quelle que soit l'indication, l'intensité de la coagulation effective apparaît comme un facteur de risque hémorragique lorsque l'INR est au-delà de 4.

Cette situation exige une correction, avec l'objectif de retour rapide en zone thérapeutique, suivant des modalités qui font l'objet des recommandations.

a.1. Le mode de prise en charge :

Les surdosages asymptomatiques ne nécessitent généralement pas d'hospitalisation et la prise en charge ambulatoire doit être privilégiée, sauf, éventuellement, s'il existe des facteurs de risque hémorragiques ou une difficulté à assurer le suivi de la prise en charge dans les 24 heures qui suivent la découverte du surdosage.

L'absence d'hospitalisation impose de bien informer le patient et son entourage :

- De l'existence d'un risque hémorragique à court terme.
- Des signes d'alerte : la constatation d'un saignement, même minime, ou tout symptôme nouveau doit conduire à une consultation médicale dans les plus brefs délais.

a.2. Les mesures thérapeutiques permettant de corriger le surdosage :

Quel que soit le mode de prise en charge, les mesures du tableau ci-dessous sont recommandées.

Tableau XIV : Les mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible. [44]

| INR Mesuré | Mesures correctrices | |
|-------------------|--|--|
| | INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3) | INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 – 3,5 ou 3 – 4,5) |
| INR < 4 | <ul style="list-style-type: none"> pas de saut de prise pas d'apport de vitamine K | |
| 4 \leq INR < 6 | <ul style="list-style-type: none"> saut d'une prise pas d'apport de vitamine K | <ul style="list-style-type: none"> pas de saut de prise pas d'apport de vitamine K |
| 6 \leq INR < 10 | <ul style="list-style-type: none"> arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A²) | <ul style="list-style-type: none"> saut d'une prise un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) |
| INR ≥ 10 | <ul style="list-style-type: none"> arrêt du traitement par AVK 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) | <ul style="list-style-type: none"> un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé |

b. A faire dans tous les cas :

- La cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.
- Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain. En cas de persistance d'un INR supra thérapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites.
- La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

1.1. La conduite à tenir en cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques :

a. La classification des hémorragies :

Une hémorragie grave est définie selon la HAS par la présence d'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 (hémorragie intracrânienne et intraspinale, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hemothorax, hemo et rétropéritoine, 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.

b. La conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave :

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée si :

- L'environnement médico-social du patient le permet.
- Le type d'hémorragie le permet (ex. épistaxis rapidement contrôlable, etc.).

La mesure de l'INR en urgence est recommandée.

En cas de surdosage, les mêmes mesures de correction de l'INR que celles décrites précédemment (tableau) sont recommandées.

Dans tous les cas, la prise en charge ultérieure dépend du type d'hémorragie et de la réponse aux premières mesures hémostatiques. L'absence de contrôle de l'hémorragie (durée, reprise, etc.) par les moyens usuels peut être considérée comme un critère de gravité et constitue, à ce titre, une indication de prise en charge hospitalière pour une antagonisation rapide.

La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.

c. **La conduite à tenir en cas d'hémorragie grave :**

Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière.

La nécessité d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire, doit être rapidement discutée avec les chirurgiens et les radiologues.

A l'admission du patient, il est recommandé de mesurer l'INR en urgence. La mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR, s'il ne peut pas être obtenu rapidement, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible (quelques minutes).

Il est recommandé :

- D'arrêter l'AVK ; d'administrer en urgence du CCP et de la vitamine K.
- D'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires si besoin, etc.).

⇒ **Les modalités thérapeutiques suivantes sont recommandées :**

- L'administration de CCP :
 - Si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible : administrer une dose de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1 ml/kg dans le cas de l'utilisation de CCP dosés à 25 U/ml de facteur IX.
 - Si l'INR contemporain de l'hémorragie est disponible, la dose suivra les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité utilisée.

L'administration de vitamine K : administration concomitante de 10 mg de vitamine K par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ.

Les contrôles biologiques :

- La réalisation d'un INR 30 minutes après administration du CCP est recommandée.
- Si l'INR reste > 1,5, une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR et en suivant le RCP de la spécialité utilisée, est recommandée.
- La mesure de l'INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée.

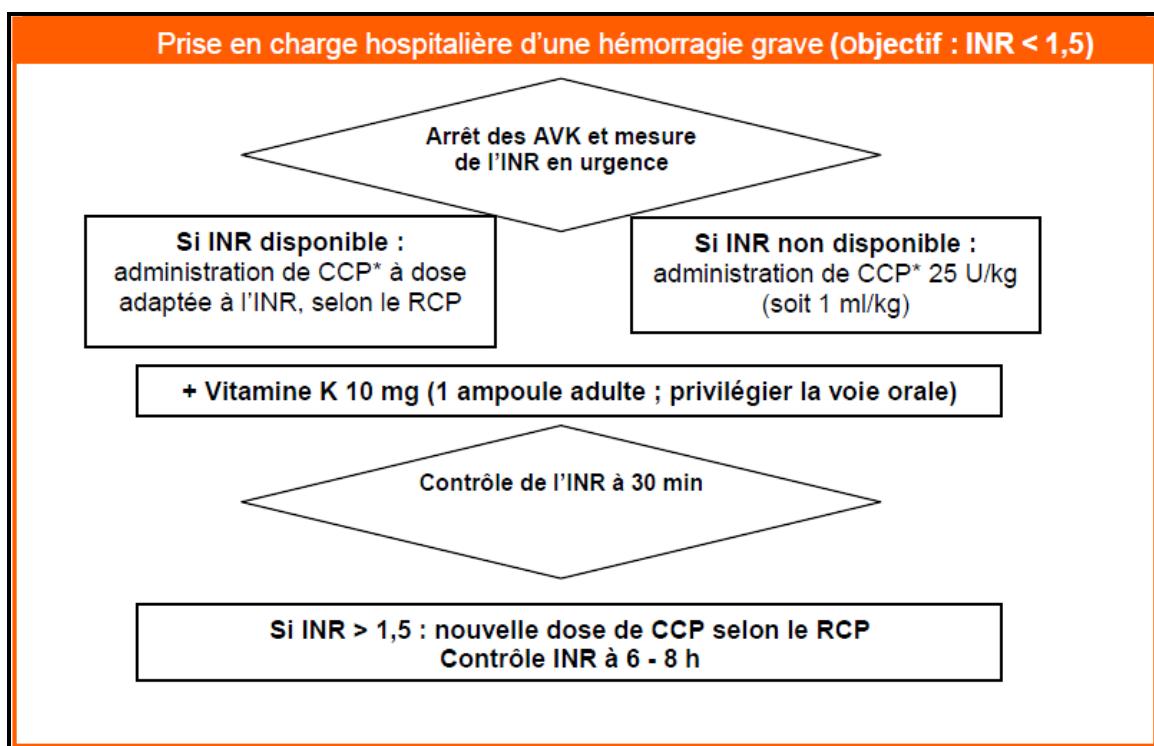


Figure n°39: La prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave [44]

⇒ **En cas de traumatisme crânien, sont recommandées :**

L'hospitalisation systématique pour surveillance pendant au moins 24 heures

La réalisation d'un scanner cérébral :

- Immédiatement s'il existe une symptomatologie neurologique.
- Dans un délai rapide (4 à 6 heures) dans les autres cas

d. La réintroduction des AVK après une hémorragie grave :

Si l'indication des AVK est maintenue et lorsque le saignement est contrôlé, un traitement par HNF ou HBPM à dose curative est recommandé, en parallèle de la reprise des AVK.

Il est recommandé que la réintroduction de l'anticoagulation se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.

Dans le cas d'une hémorragie intracrânienne :

Chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire mécanique (PVM) :

- L'existence d'une PVM impose la reprise d'une anticoagulation au long cours.
- Une fenêtre thérapeutique de normo coagulation de 1 à 2 semaines est proposée.
- Une discussion multidisciplinaire pour fixer la durée de cette fenêtre est souhaitable.

Chez un patient ayant une pathologie thromboembolique artérielle (ACFA) : l'arrêt définitif du traitement anticoagulant en cas d'hémorragie intracrânienne à localisation hémisphérique et d'ACFA non valvulaire est recommandé.

Chez un patient ayant une MTEV :

- Une fenêtre thérapeutique de normo coagulation de 1 à 2 semaines est proposée.
- Une discussion multidisciplinaire pour fixer la durée de cette fenêtre est proposée.
- En cas de pathologie thromboembolique datant de moins de 1 mois, la mise en place d'un filtre cave est discutée.

Dans les autres cas d'hémorragies graves :

Une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures, à moduler en fonction du risque thromboembolique, est proposée.

La reprise de l'anticoagulation est d'autant plus précoce qu'un geste hémostatique (chirurgical, endoscopique ou endoluminal) a été réalisé et garantit une faible probabilité de récidive.

1.2. La gestion des AVK en pré opératoire : [18-44]

a. Les actes responsables de saignement de faible intensité et aisément contrôlé :

Ils pouvant être réalisés sans interrompre les AVK si :

- L'INR est compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste.
- Absence de risque médical associé : la prise d'un autre médicament ou des comorbidités pouvant interférer avec l'hémostase ou perturber l'équilibre du traitement anti-coagulant.
- Types d'actes concernés : chirurgie cutanée, chirurgie de la cataracte, actes de rhumatologie à faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie buccodentaire et certains actes d'endoscopie digestive.

b. En cas de chirurgie ou d'acte invasif urgent, à risque hémorragique et non programmé :

- Mesure de l'INR à l'admission et administration de 5 mg de vitamine K.
- Si le délai requis ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (INR < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie), on administre du CCP selon les RCP, en contrôlant à nouveau l'INR avant l'intervention.
- Un contrôle de l'INR est réalisé 6 à 8 heures après l'intervention. Et la prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés

⇒ **Les actes programmés nécessitant une interruption des AVK :**

Objectif : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie.

L'instauration d'un relais préopératoire par héparine à dose curative est indiquée si le risque embolique est élevé :

- Les valves mécaniques.
- Les fibrillations auriculaires avec antécédent embolique.
- La MTEV à haut risque : événement thromboembolique récent de moins de 3 mois ou MTEV récidivante idiopathique.

L'INR est mesuré 7 à 10 jours avant l'intervention : Si l'INR est en zone thérapeutique, les AVK sont arrêtés 4 à 5 jours avant l'intervention.

Le relais par héparine est débuté si nécessaire 48 heures après la dernière prise d'AVK.

L'INR doit être mesuré la veille de l'intervention. Les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention reçoivent 5 mg de vitamine K per os. Un nouvel INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention. Si le risque hémorragique est contrôlé, l'héparine est reprise à la sixième heure postopératoire et les AVK sont repris dans les 24 à 48 heures

2. Les AOD :

2.1. L'historique:

Les AOD sont le fruit de plusieurs décennies de recherche visant à créer des anticoagulants plus sûrs, efficaces et plus faciles à administrer et à gérer que les AVK. [45]

La chronologie de leur découverte est présentée comme suit : [46–47]

- Le premier AOD disponible était le ximélagatran, mais il a été retiré du marché au niveau mondial en raison d'hépatites iatrogènes en 2006.

- Le dabigatran, un autre inhibiteur direct de la thrombine, a été d'abord approuvé en 2008 pour la prévention primaire des événements thromboemboliques dans les suites de la mise en place d'une prothèse totale de hanche ou de genou chez l'adulte, puis en 2010 pour la prévention des AVC ou des embolies systémiques dans la fibrillation atriale non valvulaire.
- Peu de temps après, les inhibiteurs directs du facteur Xa, le rivaroxaban (2011) et l'apixaban (2012) ont été introduits sur le marché, suivis par l'édoxaban en 2015.
- Le rivaroxaban a été le premier AOD à recevoir une approbation pour le traitement et la prévention secondaire des MTEV.

Tableau XV: l'histoire de découverte des anticoagulants : [45]

| Year | Anticoagulant drug |
|-------------|---------------------------------------|
| 1940s | Unfractionated heparin |
| 1950s | Warfarin |
| 1980s | Low molecular weight heparins |
| 1990s | Parenteral direct thrombin inhibitors |
| 2002 | Fondaparinux |
| 2010 | Dabigatran |
| 2011 | Rivaroxaban |
| 2012 | Apixaban |
| 2014 | Edoxaban |

2.2. Les molécules disponibles : [18]

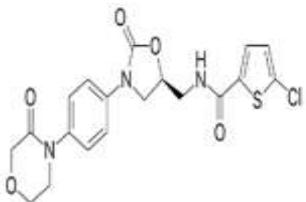
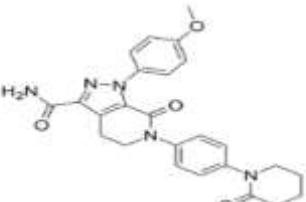
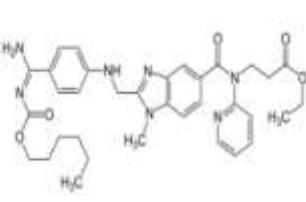
Les AOD s'administrent per os, ils comprennent actuellement 2 sous-classes suivant leur mécanisme d'action avec :

- Les inhibiteurs directs de la thrombine (« -gatran »), avec un seul représentant : le dabigatran (Pradaxa®).
- Les inhibiteurs directs du facteur Xa ("–xaban") : le rivaroxaban et l'apixaban commercialisés sous les noms de Xarelto® et Eliquis®. Deux autres molécules arriveront probablement sur le marché dans les années à venir : l'edoxaban (demande d'AMM en cours) et le bêtrixaban.
- Les inhibiteurs du facteur XI sont à l'étude (abelacimab), et permettraient de diminuer encore davantage le risque hémorragique.

Tableau XVI: Les AOD les plus utilisés. [48]

| Famille pharmacologique | Dénomination commune internationale | Nom commercial et dosage |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Inhibiteur direct de la thrombine | Dabigatran | Pradaxa® 75 mg - 110 mg - 150 mg |
| Inhibiteur direct du facteur Xa | Rivaroxaban | Xarelto® 10 mg - 15 mg - 20 mg |
| | Apixaban | Eliquis® 2,5 mg - 5 mg |

2.3. La structure chimique des AOD : [49]

| AOD sur le marché | Rivaroxaban | Apixaban | Dabigatran |
|-----------------------|---|--|---|
| Structure moléculaire |  |  |  |

2.4. L'administration des AOD :

| | |
|--|---|
| DABIGATRAN Pradaxa ^{md} ou générique |  |
| <ul style="list-style-type: none">- Prendre avec ou sans aliment. En cas de dyspepsie, prendre avec de la nourriture.- Ne pas briser, ouvrir ou mastiquer les capsules (exposition accrue de 75 %).- Ne pas saupoudrer les granules sur de la nourriture.- Capsules sensibles à l'humidité. Idéalement, les garder dans leur emballage d'origine¹. | |
| RIVAROXABAN Xarelto ^{md} |  |
| <ul style="list-style-type: none">- Comprimé de 2,5 et 10 mg : prendre avec ou sans aliment.- Comprimé de 15 et 20 mg : DOIT être pris avec des aliments, idéalement le plus gros repas de la journée, pour augmenter la biodisponibilité. | |
| APIXABAN Eliquis ^{md} |  |
| <ul style="list-style-type: none">- Prendre avec ou sans aliment. | |

Figure n° 40 : Les modalités de prise des AOD. [50]

⇒ En cas d'oubli d'une prise d'un AOD : [51]

- Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.
- En aucun cas la prise suivante ne doit être doublée pour compenser une dose oubliée.
- Pour l'apixaban, la dose oubliée doit être prise dès que le patient s'en aperçoit. La dose suivante doit être prise à l'heure habituelle puis le traitement poursuivi normalement.
- Pour le dabigatran, la dose oubliée peut être prise si l'oubli est constaté jusqu'à 6 heures avant la dose suivante.
- Pour le rivaroxaban, le comprimé oublié doit être pris immédiatement et le traitement poursuivi normalement dès le lendemain, à la dose recommandée.

2.5. Les propriétés pharmacologiques :

a. La pharmacodynamie :

Contrairement aux AVK qui exercent une inhibition indirecte des facteurs vitamine-K dépendants, les AOD inhibent de façon spécifique et directe les facteurs de la coagulation activés, soit la thrombine pour le dabigatran, soit le facteur Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban. [52]

Le dabigatran étexilate est une petite molécule sous forme de prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. [52]

Après administration orale, celle-ci est rapidement absorbée et convertie en dabigatran qui est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine. Cette dernière est une enzyme clé dans la cascade de la coagulation sanguine, responsable de la conversion du fibrinogène en fibrine. En inhibant la thrombine, le dabigatran empêche ainsi la formation de caillots. [52]

Le rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs directs et hautement sélectifs du facteur Xa. L'inhibition de ce facteur interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus [53] [54].

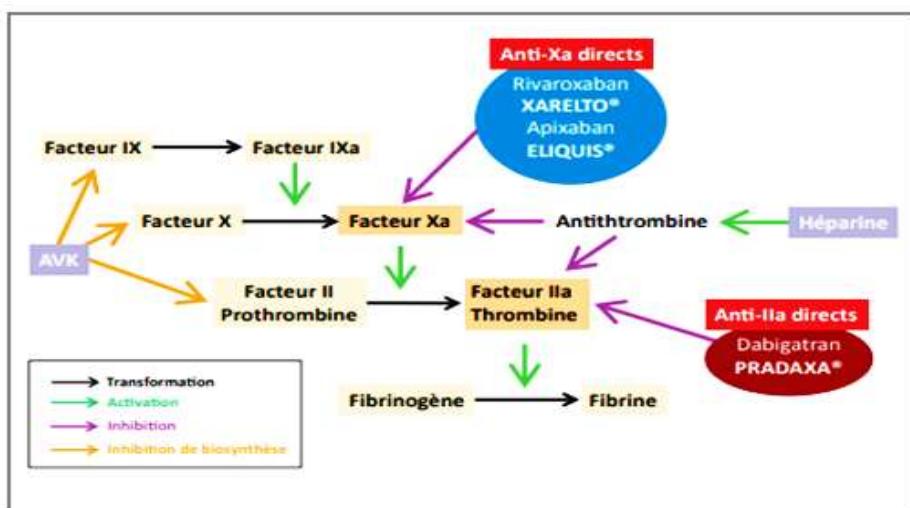


Figure n°41: Les sites d'action des anticoagulants oraux directs (AOD) . [55]

b. La pharmacocinétique : [18]

Les AOD ont des points communs sur le plan pharmacologique : ils ont tous un délai d'action rapide mais non immédiat, de l'ordre de 2 à 4 heures, et une demi-vie plus courte que celle des AVK, de l'ordre de 12 heures.

Le dabigatran est une prodrogue, avec une biodisponibilité assez faible, de l'ordre de 6,5 %. Elle est partiellement dialysable, avec 35 % des molécules liées aux protéines.

Son élimination est à 80 % rénale, d'où une contre-indication de son usage chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min selon Cockcroft). Elle interagit avec les voies métaboliques de l'estérase et de la P-glycoprotéine (P-gp).

Les médicaments « -xaban » ont une biodisponibilité supérieure à 50 %, ils sont majoritairement liés aux protéines sériques et donc non dialysables. Leur élimination rénale est de l'ordre de 30 % pour le rivaroxaban et l'apixaban. C'est pourquoi ils ne sont pas recommandés en cas d'insuffisance rénale sévère inférieure à 15 ml/min (Cockcroft) et chez le patient dialysé. Ils interagissent avec le transporteur membranaire P-gp et la voie du cytochrome 3A4.

En raison de leur faible poids moléculaire, les AOD traversent la barrière placentaire et passent dans le lait maternel. [56]

Tableau XVII : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD : [1]

| | Dabigatran Anti-IIa direct | Rivaroxaban Anti-Xa direct | Apixaban Anti-Xa direct |
|--|--|--|--|
| Prodrome | Oui Dabigatran etexilate | Non | Non |
| Absorption | Faible | Importante Alimentation/dose dépendante < 15 mg: 80-100 % ≥ 15 mg: 66 % à jeun 100 % avec nourriture | Modérée 50 % |
| Biodisponibilité | 6.5 % | | |
| Influence de la nourriture | Pas d'effet sur biodisponibilité Tmax retardé de 2 heures Prise possible au cours ou en dehors des repas | ≥ 15 mg : Biodisponibilité + 39 % Prise au cours des repas uniquement < 15 mg : Prise possible au cours ou en dehors des repas | Pas d'effet sur biodisponibilité Prise possible au cours ou en dehors des repas |
| Influence de l'intégrité de la gélule ou du comprimé | Si ouverture de la gélule : biodisponibilité + 75 % Ne pas ouvrir/croquer les gélules | Pas d'influence Peut être écrasé/mélangé à repas liquide (compote, eau) et administré par sonde gastrique | |
| Variabilité intraindividuelle | | | 20 % |
| interindividuelle | | 30-40 % 70 % après une prise post-opératoire | 30 % |
| Distribution | | | |
| Volume Distribution | 60-70 litres | 50 litres | 21 litres |
| Liaison protéines plasmatiques | 34-35 % | 92-95 % | 87 % |
| Métabolisme | Très faible | Important | Important Voies multiples |
| Métabolites | Actifs | Inactifs | Inactifs |
| Principales voies | Conjugaison Substrat de la P-gp | CYP3A4 Substrat de la P-gp | CYP3A4/5 Substrat de la P-gp |
| Principales interactions médicamenteuses d'origine métabolique | Inhibiteurs/inducteurs/ substrats P-gp | Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp | Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp |
| Élimination | 85 % rénale directe (sous forme inchangée) | 2/3 après métabolisation 1/3 rénale directe | Surtout fécale Après métabolisation |
| Élimination rénale | +++ 85 % de la dose absorbée, soit 4 % de la dose administrée | ++ 33 % sous forme inchangée 33 % sous forme de métabolites | + 14 % de la dose administrée, soit 27 % de la dose absorbée |
| Élimination fécale | - 6 % de la dose absorbée | + | ++ 25 % de la dose administrée sous forme de métabolites, soit 50 % de la dose absorbée |

2.6. Les indications et posologie :

a. La fibrillation auriculaire :

La prescription des AOD n'est plus limitée à la fibrillation auriculaire dite « non valvulaire » et ils peuvent désormais être prescrits en cas de : fibrillation auriculaire avec valvulopathie modérée à moyenne, avec bioprothèse valvulaire [57], avec valvuloplastie ou avec valve aortique par voie percutanée (TAVI) [58], voire en cas de fibrillation auriculaire de sténose aortique sévère, bien que les données restent très limitées à ce sujet.

Les AOD semblent également pouvoir être utilisés en cas de fibrillation auriculaire associée à une cardiopathie hypertrophique sans argument pour une moindre efficacité ou sécurité par rapport aux AVK [59].

En revanche, chez les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique, les AOD sont toujours contre-indiqués. En effet, les études RE ALIGN [60] (dabigatran versus warfarine) et RIWA (rivaroxaban versus warfarine) [61] montrent un effet délétère des AOD dans cette indication.

La sténose mitrale, de serrée moyennement serrée, constitue également une contre-indication, non pas qu'il existe un réal rationnel en défaveur des AOD dans cette indication mais parce qu'elle constituait un critère d'exclusion dans toutes les études pivots.

b. La maladie thromboembolique veineuse :

Les AOD peuvent être donnés en première intention dans la prévention ou le traitement de la maladie thromboembolique veineuse [62].

Le dabigatran toutefois ne peut pas être prescrit en traitement d'attaque en phase aiguë de TVP ou EP mais doit être précédé par au moins cinq jours d'héparine.

En cas de pathologie tumorale , l'apixaban, peut désormais être utilisé en alternative aux HBPM [63] (recommandations françaises 2021 de la Société de pneumologie de langue française [SPLF]) et le rivaroxaban peut être utilisé en deuxième intention, sauf en cas de néoplasie digestive ou urogénitale en raison du risque hémorragique lié à ces localisations cancéreuses en absence d'exérèse tumorale notamment.

En cas d'instabilité hémodynamique ou lorsqu'une thrombectomie ou fibrinolyse est indiquée , les AOD ne sont pas envisagées. [18]

Les AOD ne sont pas non plus recommandés en cas de thrombose (veineuse ou artérielle) liée à un SAPL, car moins efficaces et plus à risque que les AVK dans cette indication. [18]

Tableau XVIII: Les indications et dosage des anticoagulants oraux directs commercialisés en France. [18]

| Indication | Dabigatran (Pradaxa®) | Rivaroxaban (Xarelto®) | Apixaban (Eliquis®) |
|---|--|--|--|
| Prévention des événements thromboemboliques veineux-embolie pulmonaire (TVP-EP) en chirurgie programmée de la hanche et du genou | 110 mg 1-4 h après la fin de l'intervention puis 220 mg × 1/j Hanche : 28-35 j (4-5 semaines) Genou : 10 j Études RENOVATE et REMODEL | 10 mg × 1/j Hanche : 5 semaines Genou : 2 semaines Étude RECORD | 2,5 mg × 2/j Première dose : 12 à 24 h après l'intervention chirurgicale Hanche : 32-38 j (5 semaines) Genou : 10-14 j Étude ADVANCE |
| Traitemennt des TVP-EP | 150 mg × 2/j après au moins 5 j de traitement par héparine Études RE-COVER | 15 mg × 2/j pendant 3 semaines puis 20 mg × 1/j Étude EINSTEIN | 10 mg × 2/j pendant 7 j puis 5 mg × 2/j Études AMPLIFY |
| Prévention à long terme des récidives de TVP-EP | 150 mg × 2/j Études RESONATE et REMEDY | 10 mg/j Étude EINSTEIN-EXTENSION | 2,5 mg × 2/j Étude AMPLIFY-EXTENSION |
| Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients avec FA non valvulaire présentant un ou plusieurs facteurs de risque | 150 mg × 2/j Étude RE-LY | 20 mg × 1/j Étude ROCKET-AF | 5 mg × 2/j Études ARISTOTLE et AVERROES |

2.7. Les contre-indications : [18]

Elles sont les suivantes :

- **Hémorragie** : comme pour tout anticoagulant, toute suspicion de saignement actif est une contre-indication aux AOD.
- **Thrombopénie** :
 - En dessous de 20 g/l, il existe une contre-indication formelle à l'utilisation des AOD.
 - Entre 20 et 50 g/l une réduction de dose est nécessaire.
 - Au-dessus de 50 g/l une utilisation prudente est possible.
- **Insuffisance rénale** : le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère avec clairance inférieure à 30 ml/min selon Cockcroft et les médicaments « -xaban » sont déconseillés pour des clairances inférieures à 15 ml/min.

- **Atteinte hépatique** : l'atteinte hépatique contre-indique le dabigatran ainsi que les médicaments « -xaban » si elle est associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.
- **Grossesse et allaitement** : bien qu'aucun effet fœtotoxique n'ait été rapporté ni notifié, on ne dispose pas de suffisamment d'informations pour écarter le risque tératogène. Ils ne doivent donc pas être prescrits chez la femme enceinte ou allaitante. Si une grossesse est débutée sous AOD, un relais par HBPM est instauré.

2.8. **Les effets indésirables : [18]**

Un certain nombre d'effets indésirables sont recensés actuellement :

⇒ **Les hémorragies :**

Même si l'hémorragie reste la plus redoutable complication des AOD, de nombreuses études en vie réelle de par le monde montrent que les taux de saignements majeurs, de saignements intracrâniens et aussi de décès toutes causes sont réduits avec les AOD comparativement aux AVK, y compris chez les patients âgés.

On cite notamment les registres internationaux GARFIELD-AF [64] et GARFIELD-VTE [65], qui sont les plus importantes cohortes prospectives ayant été réalisées à ce jour

⇒ **Les effets hépatiques :**

Des anomalies de la fonction hépatique ont été observées avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, avec des fréquences différentes, respectivement fréquentes, rares et peu fréquentes. Quelques cas d'hépatites ont été rapportés avec le rivaroxaban.

⇒ **Les thrombopénies :**

Les cas de thrombopénies ont été peu fréquemment rapportés avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

⇒ **Les effets cutanés :**

Des cas de prurit/éruption cutanée ont été peu fréquemment rapportés avec le rivaroxaban.

De rares cas d'angio-œdèmes et de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec le dabigatran.

Quelques cas d'hypersensibilité à type de DRESS, vascularite, ainsi que des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes ont été rapportés.

2.9. Les facteurs influençant l'efficacité des AOD :

Nombreux facteurs peuvent affecter l'efficacité des AOD, on cite principalement :

a. L'observance thérapeutique : [66]

Les patients présentant une mauvaise observance thérapeutique ne doivent pas être traités par AOD. Les AOD ont une demi-vie de l'ordre de 12 heures et un oubli de prise peut avoir des conséquences importantes en termes de risque thromboembolique. L'absence de surveillance biologique sanguine de l'effet anticoagulant des AOD ne permet pas de contrôler l'observance.

b. Les patients âgés : [56]

Les patients âgés sont particulièrement vulnérables, avec un risque accru de déclin cognitif, de chutes et de polymédication.

D'autre part, les modifications de la répartition des masses et l'altération de la fonction rénale modifient la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des AOD, augmentant ainsi le risque hémorragique.

Par ailleurs, les risques de fibrillation atriale, d'embolie cérébrale ou systémique et de MVTE augmentent avec l'âge.

c. Le poids inférieur à 50 kg : [56]

Dans le cas des petits poids, le sur-risque hémorragique est particulièrement mal connu, mais semble exister pour le dabigatran, alors qu'il n'a pas été retrouvé pour le rivaroxaban, l'apixaban. L'efficacité reste comparable pour tous les AOD à celle observée pour les poids supérieurs à 60 kg.

d. Les interactions:

d.1. Médicamenteuses :

Elles sont beaucoup moins fréquentes qu'avec les AVK. Néanmoins, les médicaments pouvant présenter des interactions médicamenteuses potentielles avec les AOD sont nombreux et largement prescrits.

Le tableau ci-dessous résume les interactions médicamenteuses les plus fréquentes :

Tableau XIX: Les interactions médicamenteuses avec les AOD [1]

| | Voie | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|------------------------------------|--|---|--|--|
| Amiodarone | Compétition P-gp | RSC + 60 % ETEU: réduire posologie | | Augmentation mineure RSC |
| Dronédarone | Compétition P-gp et inhibition CYP3A4 | RSC + 70 à 140 % | Données limitées | |
| Digoxine | Compétition P-gp | Pas d'effet | Pas d'effet | Pas d'effet |
| Quinidine | Compétition P-gp | RSC + 50 % ETEU: réduire posologie | | Augmentation mineure RSC |
| Vérapamil | Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4) | RSC + 20 à 150 % ETEU + FA: réduire posologie et prendre simultanément | | Augmentation mineure RSC |
| AINS en traitement prolongé | | Risque hémorragique + 50 % | Risque hémorragique augmenté | Risque hémorragique augmenté |
| Aspirine | | Risque hémorragique +12 à 24 % | Risque hémorragique augmenté | Risque hémorragique augmenté |
| Clopidogrel | | RSC + 30 % | Risque hémorragique augmenté | Risque hémorragique augmenté |
| Prasugrel | | | Pas de donnée | |
| Ticagrelor | | RSC + 46 à 56 % | Pas de donnée | |
| Héparines de Bas Poids Moléculaire | | Risque hémorragique augmenté | Risque hémorragique augmenté | Risque hémorragique augmenté |
| Héparine non fractionnée | | Risque hémorragique augmenté ^{II} | Risque hémorragique augmenté ^{II} | Risque hémorragique augmenté ^{II} |
| Diltiazem | Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4) | | | Augmentation mineure RSC |
| Atorvastatine | Compétition P-gp et inhibition CYP3A4 | | Pas d'effet | |
| Carbamazépine | Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2 | RSC diminuée | RSC diminuée | RSC diminuée |
| Phénytoïne | Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2 | RSC diminuée | RSC diminuée | RSC diminuée |

La prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux au service de cardiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (étude rétrospective 2021–2024)

| | Voie | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|-----------------------------|---|------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| Inhibiteurs de la protéase | Incidence sur P-gp et inhibition CYP3A4 | Pas de donnée | RSC + 150 % | RSC + 100 % |
| Clarithromycine | Compétition P-gp et inhibition CYP3A4 | RSC + 20 % | RSC + 50 % cliniquement non pertinent | |
| Erythromycine | Compétition P-gp et inhibition CYP3A4 | | RSC + 30 % cliniquement non pertinent | |
| Fluconazole | Inhibition modérée CYP3A4 | | RSC + 40 % cliniquement non pertinent | |
| Itraconazole | Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4 | RSC augmentée | RSC augmentée | RSC augmentée |
| Kétoconazole | Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4 | RSC + 140 à 150 % | RSC + 160 % | RSC + 100 % |
| Posaconazole | Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4 | RSC augmentée | RSC augmentée | RSC augmentée |
| Rifampicine | Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2 | RSC - 66 % | RSC - 50 % | RSC - 54 % |
| Ciclosporine | Compétition P-gp | Pas de donnée | | |
| Tacrolimus | Compétition P-gp | Pas de donnée | | |
| Inhibiteurs pompe à protons | | Pas d'effet | Pas d'effet | |
| Ranitidine | | Pas d'effet | | |
| Millepertuis | Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2 | RSC diminuée | RSC diminuée | RSC diminuée |
| IRSNA | | Risque hémorragique augmenté | | |
| ISRS | | Risque hémorragique augmenté | | |

d.2. Alimentaires : [67]

Concernant l'alimentation, il n'y a pas d'interaction décrite, hormis pour le millepertuis (inhibiteur puissant du CYP3A4), dont l'apport est déconseillé en cas de traitement par le dabigatran étexilate, le rivaroxaban ou l'apixaban.

e. L'insuffisance rénale : [56]

Les AOD ont tous une élimination en partie rénale, la plus faible étant à 20 % environ pour l'apixaban, et la plus importante autour de 80 % pour le dabigatran.

Toute altération de la fonction rénale est associée à une augmentation du taux d'hémorragies majeures et fatales.

f. La Cirrhose : [56]

Les AOD ne sont pas recommandés en cas de cirrhose sévère (stade C de Child et Pugh). Le dabigatran et l'apixaban pourraient être utilisés, avec beaucoup de prudence, en cas de cirrhose modérée (stade B de Child et Pugh) en l'absence de coagulopathie .

g. L'adaptation posologique : [68]

Il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant des facteurs de risque particuliers (comme ceux mentionnés dans le paragraphe précédent) afin de réduire le risque hémorragique.

Tableau XX: Adaptations posologiques des anticoagulants oraux directs en fonction de situations particulières : [68]

| | FA non valvulaire Prévention des accidents thromboemboliques | MTEV Traitement curatif |
|------------------------|---|---|
| Dabigatran (Pradaxa®) | 150 mg matin et soir Adapter à 110 mg matin et soir si : – âge ≥ 80 ans – traitement concomitant par vérapamil – risque hémorragique élevé (âge 75-79 ans, ClCr < 50 ml/min) Contre-indiqué si ClCr < 30 ml/min | |
| Apixaban (Eliquis®) | 5 mg matin et soir Adapter à 2,5 mg matin et soir si deux facteurs parmi : – poids ≤ 60 kg – âge ≥ 80 ans – créatininémie ≥ 133 µmol/l Non recommandé si ClCr < 15 ml/min | 10 mg matin et soir pendant 7 jours Puis 5 mg matin et soir pendant 3 à 6 mois Pas d'adaptation à ClCr, poids ou âge Non recommandé si ClCr < 15 ml/min |
| Rivaroxaban (Xarelto®) | 20 mg/jour en une prise Adapter à 15 mg/j en une prise si ClCr < 50 ml/min Non recommandé si ClCr < 15 ml/min | 15 mg matin et soir pendant 21 jours Puis 20 mg/j en une prise pendant 3 à 6 mois Après 21 jours, adaptation à 15 mg/j envisagée si ClCr < 50 ml/min et risque de saignement jugé supérieur au risque de récidive de MTEV Non recommandé si ClCr < 15 ml/min |

FA : fibrillation atriale ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; ClCr : clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault.

2.10. La surveillance:

a. La surveillance clinique : [1]

Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique appropriée est recommandée pendant toute la durée du traitement, à la recherche d'éventuels signes de saignement extérieurisé ou de signes pouvant évoquer un saignement non extérieurisé (asthénie, dyspnée, polypnée, pâleur, hypotension, tachycardie, céphalée ne cédant pas au traitement, malaise, chute brutale du taux d'hémoglobine, etc.).

b. La surveillance biologique :

b.1. La fonction rénale et hépatique : [1]

Avant toute instauration de traitement par AOD :

La fonction rénale doit être systématiquement évaluée, par le calcul de la clairance de la créatinine (ClCr) selon la méthode de Cockcroft–Gault, afin :

- D'exclure la mise sous traitement par le dabigatran en cas d'insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$).
- D'éviter la mise sous traitement par le rivaroxaban ou l'apixaban en cas d'insuffisance rénale terminale ($\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$).

◆ Si la créatininémie est exprimée en $\mu\text{mol/L}$:
$$\frac{1,23 \times (\text{140-âge [années]} \times \text{poids [kg]} \times 0,85 \text{ pour les femmes})}{\text{créatininémie } [\mu\text{mol/L}]}$$

◆ Si la créatininémie est exprimée en mg/dL :
$$\frac{(\text{140-âge [années]} \times \text{poids [kg]} \times 0,85 \text{ pour les femmes})}{72 \times \text{créatininémie } [\text{mg/dL}]}$$

Une évaluation de **la fonction hépatique** initiale est requise, elle doit être réévaluée régulièrement notamment lorsqu'un événement récent aurait été susceptible de l'altérer.

b.2. Le dosage de l'activité anticoagulante : [18-69]

Les traitements par AOD ne nécessitent pas de surveillance de routine de l'exposition.

En raison de leur activité anti-IIa ou anti-Xa directe, les AOD vont perturber le bilan d'hémostase de routine (taux de prothrombine [TP], temps de céphaline activée [TCA]), Toutefois, il n'existe aucune corrélation entre l'activité anticoagulante des AOD et les résultats de ces tests.

Ainsi, pour déterminer l'activité anticoagulante des AOD, il est possible de mesurer leur concentration plasmatique à l'aide des techniques de dosage spécifiques qui ont été développées : Hemoclot (temps de thrombine dilué) pour le dabigatran, activité anti-Xa par test chromogénique pour les inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

Ces dosages sont principalement utilisés dans des situations exceptionnelles où la connaissance de l'exposition à l'anticoagulant peut aider à la prise de décisions cliniques, par exemple surdosage ou intervention chirurgicale d'urgence.

b.3. La carte de surveillance : [18]

Une carte de surveillance du patient à garder sur soi doit être remise à chaque patient auquel un AOD a été prescrit. Cette carte de surveillance du patient fournit des informations aux professionnels de santé sur le traitement anticoagulant du patient et contient des informations importantes sur les personnes à contacter en cas d'urgence.

2.11. La prise en charge en cas de surdosage :

a. En cas de surdosage sans saignement :

Une simple surveillance du patient pendant quelques heures est en général suffisante du fait de la courte demi-vie des AOD. [51]

b. En cas d'accidents hémorragiques :

b.1. La classification de l'hémorragie en fonction de la gravité : [70]

En pratique, devant un accident hémorragique associé aux AOD, il faut en premier lieu distinguer une hémorragie grave, qui nécessite une prise en charge urgente et spécifique, d'une hémorragie non grave qui sera d'abord prise en charge de façon purement symptomatique.

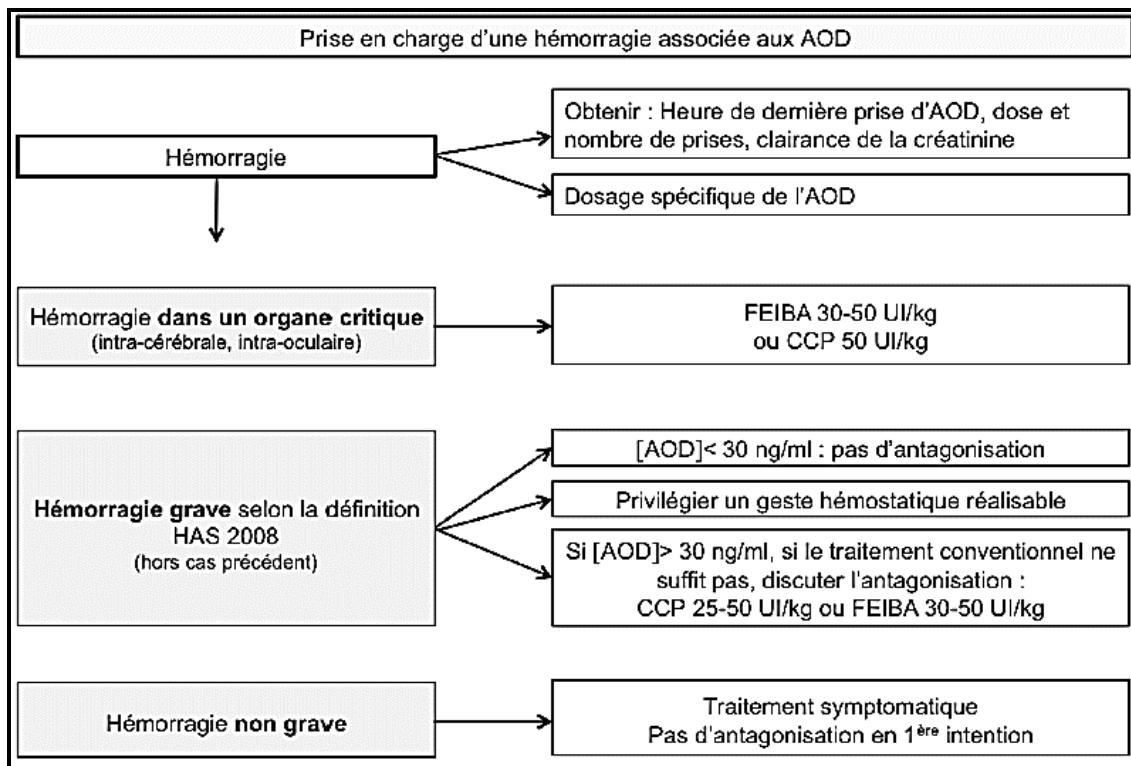


Figure n°42 : la conduite à tenir en cas d'hémorragie sous AOD. [70]

b.2. Les modalités thérapeutiques :

b.3. Les traitements non médicamenteux : [71]

En cas d'hémorragie sous AOD, compte tenu des incertitudes sur l'efficacité des traitements visant à rétablir une hémostase normale, il est primordial de privilégier les traitements locaux d'hémostase, geste chirurgical ou endoscopique, lorsque cela est possible.

b.4. Les traitements généraux : [71]

Si la prise d'AOD date de moins de deux heures, il est recommandé d'administrer du charbon activé, même s'elle n'a jamais fait preuve d'une efficacité sur des paramètres cliniques dans cette circonstance, pas plus que lors des intoxications médicamenteuses.

Bien entendu, il est indispensable de traiter un état de choc (expansion volémique, vasoconstricteur). De même, les troubles de l'hémostase non liés aux AOD doivent absolument être

corrigés, par transfusion de plaquettes en cas de thrombopénie, de culots globulaires en cas d'anémie profonde.

L'optimisation de la fonction rénale est également primordiale car les AOD ont une élimination rénale et une insuffisance rénale peut prolonger de façon importante l'activité anticoagulante de ces médicaments.

Il ne faut pas non plus oublier que le dabigatran est dialysable, même si la réalisation d'une hémodialyse en urgence chez un patient ayant une hémorragie grave n'est pas toujours aisée.

b.5. L'antagonisation : [51]

Le dabigatran est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique (idarucizumab, Praxbind®). Son administration en cas d'hémorragie ne doit pas être systématique. Elle est indiquée uniquement si une réversion rapide des effets anticoagulants du dabigatran est requise, en cas :

- De saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital.
- D'urgence chirurgicale ou de procédures urgentes.

La décision de recourir à ce médicament doit prendre en compte différents paramètres comme la localisation et la gravité du saignement, la concentration plasmatique du dabigatran, le délai depuis la dernière prise, la fonction rénale, etc.

Son utilisation est complémentaire aux traitements de support non spécifiques qui peuvent suffire à prendre en charge certaines hémorragies graves de façon optimale.

Il n'existe actuellement pas d'agent de neutralisation spécifique des deux autres AOD.

L'utilisation de facteurs de coagulation est insuffisamment évaluée à ce jour. Elle relève d'un cadre spécialisé.

Tableau XXI: Les mesures en cas de surdosage et hémorragies graves dus aux AOD : [1]

| Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|---|-------------|-----------------------|
| Arrêt du traitement en cas d'hémorragie sévère Recherche origine des saignements Test biologique selon l'AOD (voir tableau surveillance biologique) | | |
| Dialyse | | |
| | | Charbon activé |
| Traitements symptomatiques : hémostase chirurgicale, compression mécanique, remplissage vasculaire, correction hémodynamique, transfusion sanguine... Si insuffisant, traitement procoagulant (CCP, CCPA, r-FVIIa, concentrés facteurs de coagulation II, IX, X) mais données cliniques limitées | | |
| Consultation spécialiste coagulation en cas de saignements majeurs Reprise du traitement différée en cas d'hémorragie sévère | | |

c. **La reprise d'un traitement anticoagulant : [71]**

Comme pour les AVK, il n'y a jamais urgence à reprendre dans les 48 heures un traitement anticoagulant.

La pathologie pour laquelle il est le plus urgent de prendre en charge le risque thromboembolique est l'embolie pulmonaire survenue depuis moins de 1 à 2 mois.

Lorsqu'une reprise précoce de l'anticoagulation est décidée, il est préférable d'utiliser une HNF, de courte durée d'action et plus aisément antagonisable.

2.12.La gestion préopératoire des AOD :

a. **Une intervention non planifiée : [51]**

L'AOD doit être interrompu. Dans la mesure du possible, il est préférable d'attendre 12 heures au moins pour opérer et si possible, 24 heures après la dernière prise.

En cas de geste invasif urgent sous dabigatran, le recours à l'agent de neutralisation peut être envisagé dans certaines situations mais ne doit pas être systématique, notamment en cas d'intervention à risque hémorragique faible. (détailé dans le chapitre de modalités de prise en charge en cas d'hémorragie sous AOD , partie antagonisation

b. Une intervention planifiée : [18-51]

En règle générale, il est préférable d'interrompre le traitement pendant 24 heures avant de pratiquer une intervention entraînant un risque de saignement mineur. Si le risque est modéré ou majeur, l'interruption avant l'intervention sera d'au moins 48 heures.

Tableau XXII : mesures en cas de chirurgie et actes invasifs avec les AOD : [1]

| Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|--|--|--|
| Arrêt provisoire du traitement | | |
| > 12h avant si possible en cas d'urgence | En cas d'urgence, tenir compte du risque hémorragique majoré | |
| > 24h avant si risque hémorragique standard > 48h avant si risque hémorragique élevé ou chirurgie majeure | > 24h avant si possible, selon le risque hémorragique | > 24h avant si risque hémorragique faible > 48h avant si risque hémorragique modéré/élevé |
| Test biologique selon l'AOD (voir Tableau II) | | |
| Reprise du traitement dès que possible si la situation clinique et biologique le permet | | |
| Pendant la fenêtre thérapeutique, relais par traitement héparinique en fonction du risque thrombotique individuel | | |

Avec le dabigatran et quand la fonction rénale est altérée, ces délais doivent être prolongés en proportion de l'insuffisance rénale, jusqu'à 96 heures au moins pour les patients à haut risque de saignement ayant une ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min.

En cas d'intervention à **très haut risque hémorragique**, telle que la neurochirurgie intracrânienne, ces délais pourront être prolongés.

En cas de chirurgie à **risque faible** et en l'absence d'événement hémorragique particulier et/ou de contre-indication chirurgicale, la reprise du traitement peut avoir lieu au moins 6 heures après la fin du geste invasif, selon le schéma habituel du patient.

En cas d'accident hémorragique peropératoire, les modalités de reprise sont celles à appliquer en cas de chirurgie à risque hémorragique modéré et majeur : la reprise du traitement anticoagulant est possible dès qu'une hémostase adéquate est obtenue, habituellement 24h à

72h après le geste, et que l'état clinique du patient le permet. Dans l'attente, et si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée, elle peut alors être assurée par l'utilisation d'héparine au moins 6 heures après l'intervention.

Tableau XXIII : La gestion des anticoagulants oraux directs en fonction du risque hémorragique .

[18]

| | Risque hémorragique faible | Risque hémorragique élevé | | |
|----------------|---|--|---|--|
| Avant le geste | Pas de prise au soir ni le matin de l'acte invasif | Rivaroxaban Apixaban Édoxaban Dabigatran | Cockroft \geq 30 ml/min Cockroft \geq 50 ml/min Cockroft 30-49 ml/min | Dernière prise à J-3 Dernière prise à J-4 Dernière prise à J-5 |
| | Pas de relai Pas de dosage | | | |
| Après le geste | Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif | Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif : entre 24 et 72 heures) | | |
| | | | | |

3. La Balance bénéfices–risques : Le risque thrombotique et hémorragique :

Recommandations de l'ESC (European Society of Cardiology) 2024

Dans le cadre de la fibrillation auriculaire en particulier, le prescripteur doit évaluer de façon individuelle et personnalisée le rapport bénéfice–risque d'un tel traitement à l'aide des scores cliniques.

3.1. L'évaluation du risque thromboembolique :

La FA étant la première cause d'AVC ischémique, le traitement anticoagulant est la pierre angulaire de sa prévention. Le risque d'AVC ischémique est multiplié par cinq, et un patient sur cinq ayant un AVC présente une FA. [72]

Cependant la totalité des patients présentant une FA ne nécessite pas obligatoirement de traitement anticoagulant. En effet, celui-ci n'est justifié que s'il existe d'autres facteurs de risque d'AVC. [72]

Ainsi, des scores ont été développés pour faciliter la mise en œuvre des anticoagulants oraux chez ces patients, principalement le score de CHA2DS2–VA (le sexe féminin ne représente plus un facteur de risque de ce score, et le CHA2DS2–VAsc devient donc CHA2DS2–VA). Le tableau suivant détaille les éléments du score. [72]

Tableau XXIV : Le score CHA2DS2–VA : [73]

| Paramètres | Définition | Points | |
|------------|-----------------------------|---|---|
| C | <i>Chronic heartfailure</i> | Insuffisance cardiaque clinique ou FEVG $\leq 40\%$ | 1 |
| H | Hypertension | Traitée ou non | 1 |
| A | Âge ≥ 75 ans | | 2 |
| D | Diabète | Traité ou non | 1 |
| S | <i>Stroke</i> | ATCD d'AVC ou d'embolie systémique | 2 |
| V | Pathologie vasculaire | Coronaropathie ou artérite des membres inférieurs | 1 |
| A | Âge ≥ 65 ans | | 1 |

Un patient présentant : [73]

- Un score à 0 : il ne doit pas être anti coagulé (le risque hémorragique des anticoagulants est supérieur au risque thromboembolique).
- Si le score est ≥ 2 , le patient doit recevoir un traitement anticoagulant.
- En cas de score à 1, le traitement anticoagulant est conseillé mais non obligatoire (recommandation de grade 2a).

L'indication à une anticoagulation reste systématique si la FA est associée à une cardiomyopathie hypertrophique ou une amylose cardiaque (classe IB). [73]

Concernant le choix de l'anticoagulation, les AOD sont, comme dans la recommandation de 2020, à favoriser par rapports aux AVK, ceci pour des raisons de praticité mais aussi de morbi-mortalité moindre. Ces derniers gardent évidemment leur place chez les patients porteurs de valve mécanique et sténose mitrale. [73]

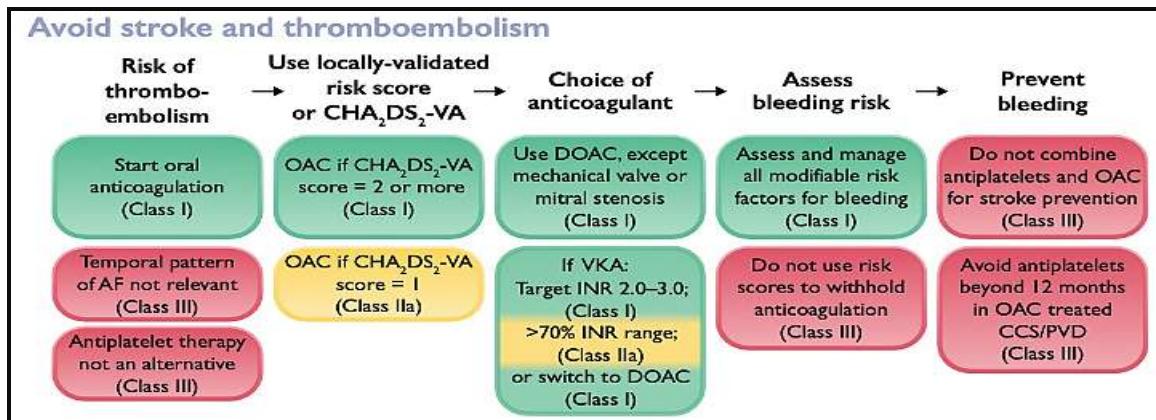


Figure n °43 : L'indication du traitement anticoagulant oral selon le score de CHA2DS2-VA. [72]

3.2. L'évaluation du risque hémorragique: [72]

Lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant, les facteurs de risque hémorragiques modifiables doivent être gérés afin d'améliorer la sécurité du traitement. Cela inclut :

- Un contrôle strict **de l'hypertension**,
- Des conseils visant à **réduire la consommation excessive d'alcool**,
- L'éviction **des agents antiplaquettaires ou anti-inflammatoires non nécessaires**
- Une attention particulière à la **thérapie anticoagulante orale** (adhérence, contrôle du temps dans la plage thérapeutique (TTR) si le patient est sous antagonistes de la vitamine K, et revue des médicaments susceptibles d'interagir).

Les cliniciens doivent prendre en compte l'équilibre entre le risque thromboembolique et celui de l'hémorragie, étant donné que ces deux facteurs sont **dynamiques et chevauchants**. Ils doivent donc être réévalués à chaque consultation en fonction de l'état clinique de chaque patient.

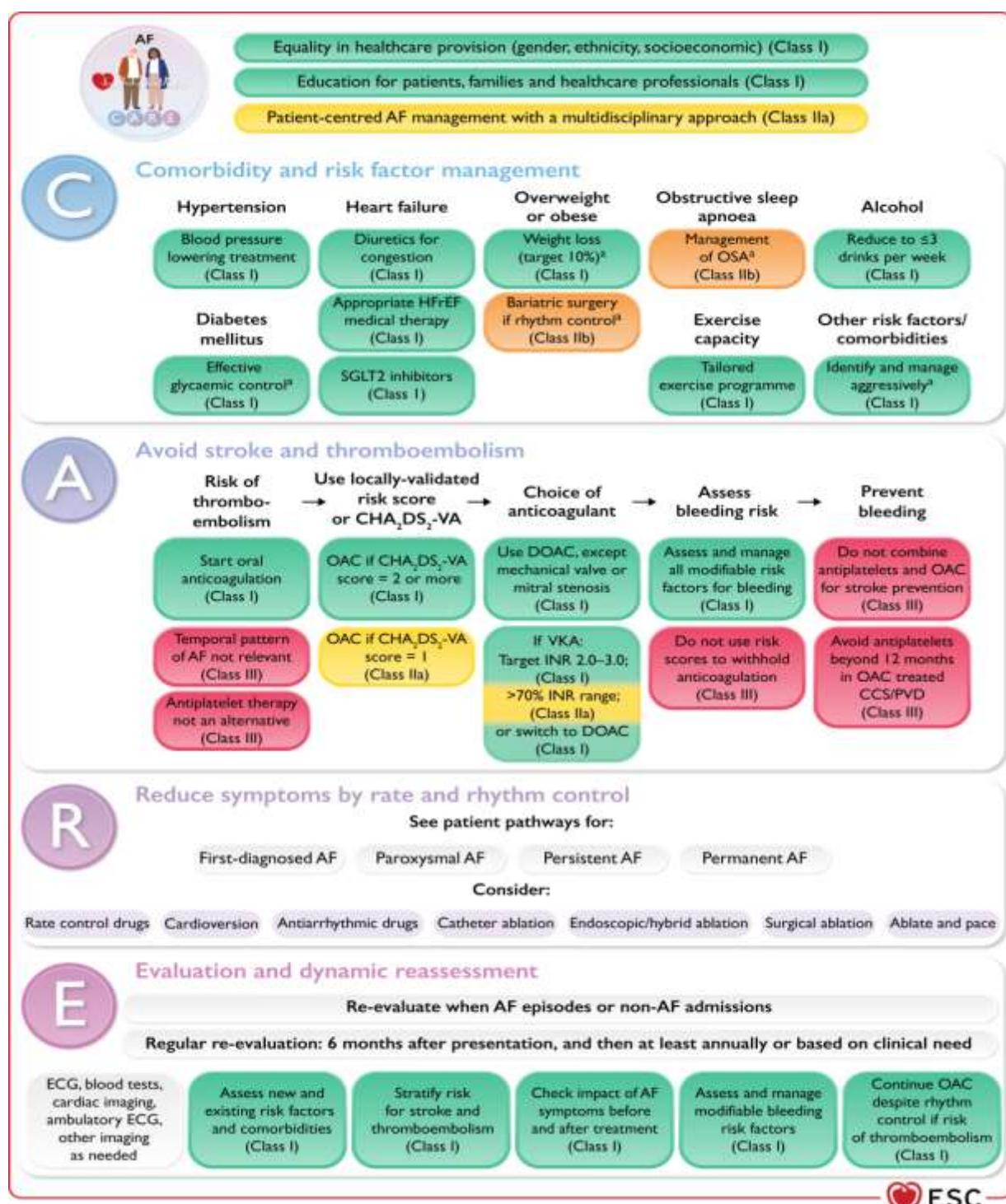


Figure n°44: La gestion des facteurs de risque hémorragique modifiables. [72]

⇒ La place des scores cliniques : [72]

Les dernières recommandations de l'european society of cardiology (ESC) de 2024 déconseille l'utilisation de scores de risque hémorragique (has bled par exemple) pour décider de l'anticoagulation orale, car ces scores ont une précision limitée et pourraient entraîner une sous-prescription d'anticoagulants chez les patients à risque thromboembolique.

Cependant, dans notre contexte, le score **HAS-BLED** continue d'être utilisé pour évaluer le risque hémorragique avant l'initiation d'un traitement anticoagulant :

Tableau XXV : Le score HAS -BLED : [74]

| Caractéristiques cliniques | Points |
|---------------------------------|------------------|
| HTA | 1 |
| Dysfonction rénale ou hépatique | 1 pour chacun |
| AVC | 1 |
| Saignement | 1 |
| INR labile | 1 |
| Age > à 65 ans | 1 |
| Alcool ou médicaments | 1 ou 2 |
| | Maximum 9 points |

Un score HAS-BLED supérieur à 3 indique que le risque hémorragique est élevé et nécessite une surveillance régulière à l'initiation du traitement anti-thrombotique.

4. Le relai des anticoagulants : [1–51]

4.1. AVK vers AOD :

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, le traitement par un AVK doit d'abord être interrompu, et le traitement par AOD peut être débuté dès que l'INR est :

- < 2,0 pour apixaban et dabigatran dans la prévention des AVC et des embolies systémiques.
- < 2,5 pour rivaroxaban dans le traitement des TVP, EP et en prévention des récidives.
- < 3,0 pour rivaroxaban dans la prévention des AVC et des embolies systémiques.

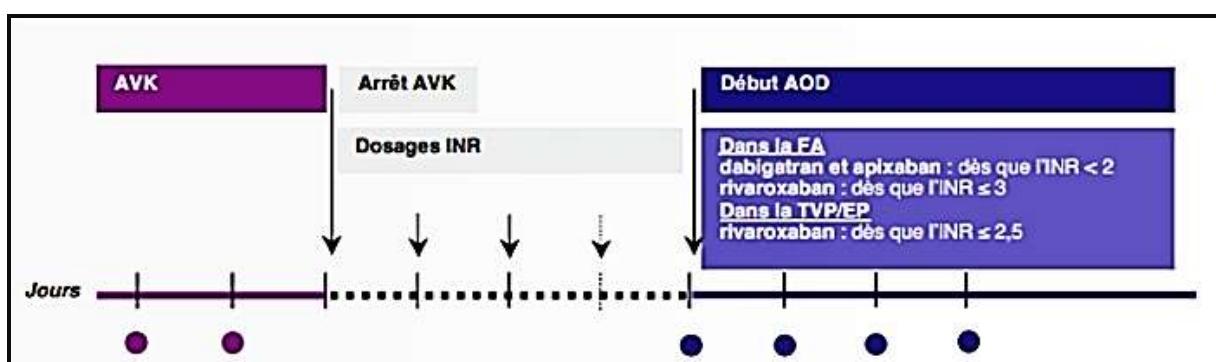


Figure n°45 : Schéma du passage des AVK aux AOD [1]

4.2. AOD vers AVK :

La prise de l'AOD devra être poursuivie après le début du traitement par AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2 . Pour le dabigatran, les modalités de relais dépendent de la fonction rénale du patient.

L'AOD pouvant perturber la mesure de l'INR, ce dernier doit être mesuré juste avant une prise du médicament. Il sera mesuré à nouveau 24 heures après la dernière prise de l'AOD.

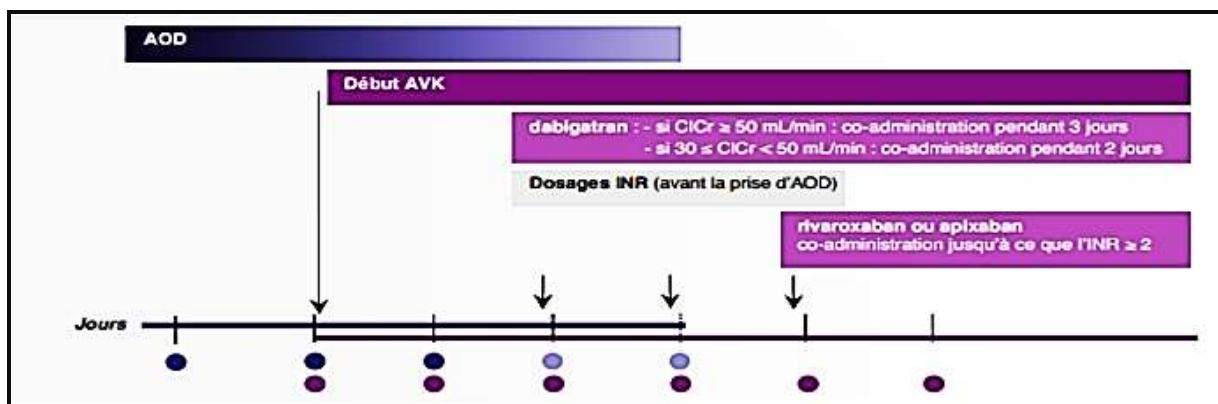


Figure n° 46 : Schéma du passage des AOD aux AVK. [1]

4.3. AOD vers AOD :

Le passage d'un AOD par un autre AOD peut se faire à l'heure prévue de la prise du 1er.

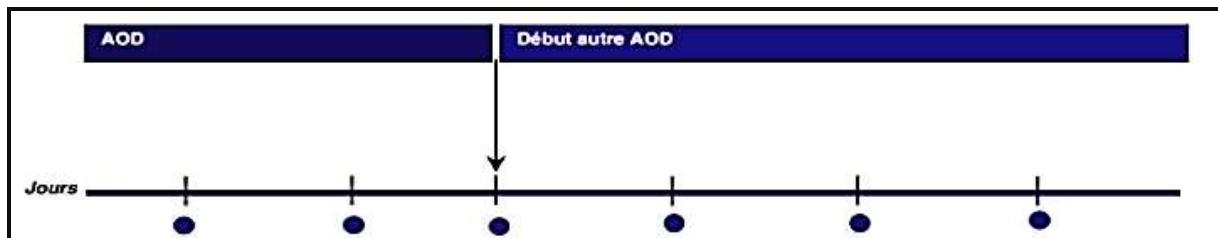


Figure n° 47 : Schéma du changement entre les AOD [1]

4.4. AOD vers anticoagulant parentéral :

Le passage d'un AOD à un anticoagulant par voie parentérale peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante d'AOD.

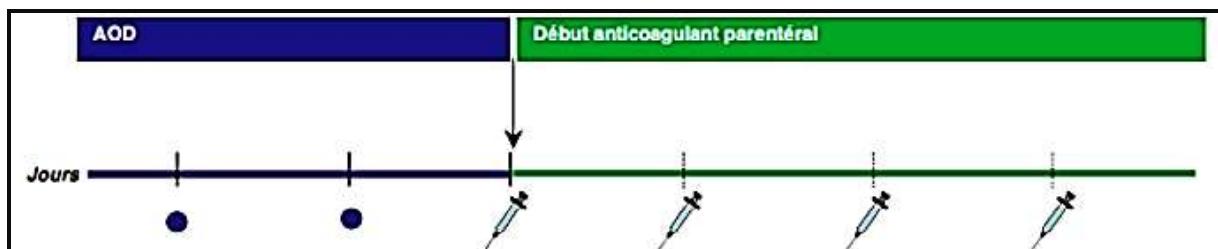


Figure n° 48 : Schéma du changement de l'AOD vers un anticoagulant parentéral. [1]

4.5. Anticoagulant parentéral vers AOD :

Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, le traitement par AOD doit être débuté à l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaire, par ex.) ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par exemple).

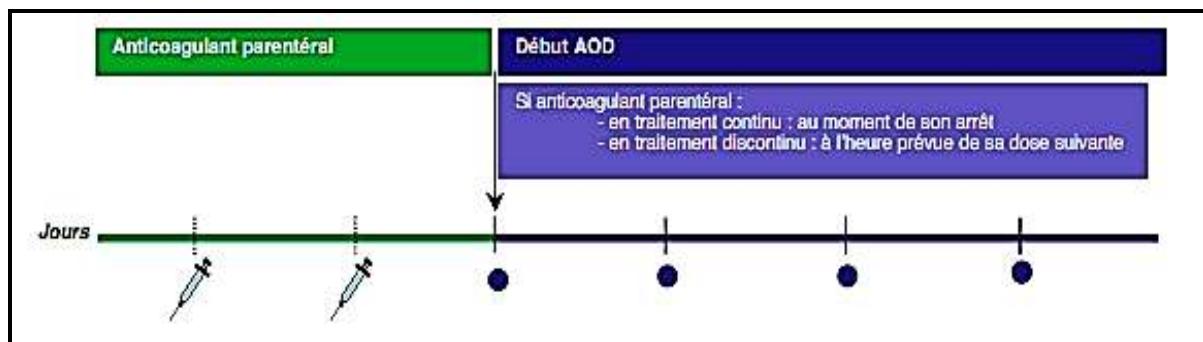


Figure n° 49: Schéma du changement d'un anticoagulant parentéral vers un AOD. [1]



Discussion de nos résultats



I. Epidémiologie :

1. L'évolution de la prescription des anticoagulants oraux : [1]

Les anticoagulants sont des médicaments indispensables et incontournables pour le traitement et/ou la prévention des événements thromboemboliques.

D'après le rapport de l'ANSM publié en 2014, leur utilisation n'a pas cessé d'augmenter au fil des années, avec un doublement des ventes entre 2000 et 2012, suivi d'une croissance encore plus marquée à partir de 2011. En 2013, on estime que 3,12 millions de patients ont bénéficié d'au moins un anticoagulant.

Le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence des pathologies cardio-vasculaires sont la principale raison de cette évolution.

Par ailleurs, les ventes des AVK ont également doublé entre 2000 et 2011, avec une décroissance en 2013. Cette baisse paraît liée à la mise à disposition récente (2009) en France des AOD, dont les ventes ont progressé très rapidement.

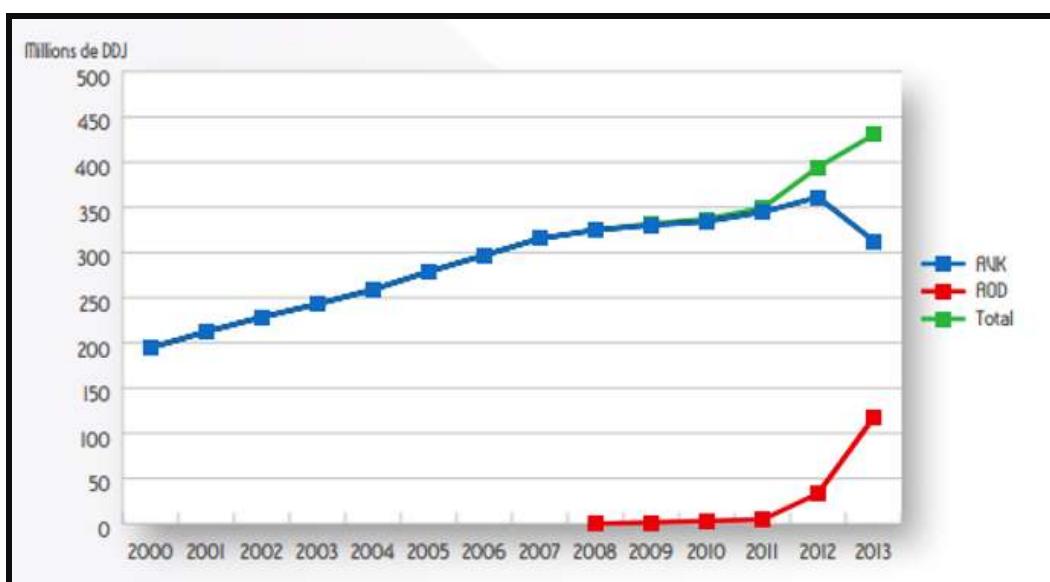


Figure n°50: évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK [1]

La prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux au service de cardiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (étude rétrospective 2011–2014)

D'autre part, l'évolution de la prévalence d'utilisation des AOD et des AVK est relativement similaire à celle des ventes, avec une diminution d'utilisation des AVK à partir de 2012 (1,9 % à 1,7 % en 2013) et une augmentation rapide d'utilisation des AOD à partir de 2011 (0,1 % à 0,6 % en 2013).

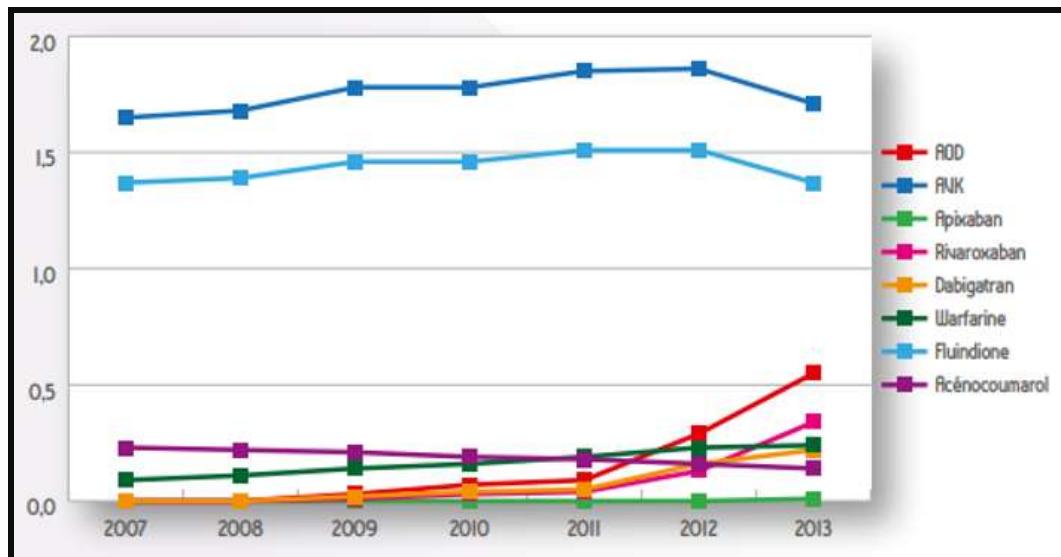


Figure n° 51 : évolution annuelle d'utilisation (en %) des AOD et des AVK de 2007 à 2013 [1]

Ceci est probablement dû à l'extension de l'indication des AOD à la prise en charge des fibrillations auriculaires non-valvulaires à partir de la seconde moitié de l'année 2012. Les niveaux d'utilisation du dabigatran et du rivaroxaban sont similaires jusqu'en 2012 (0,16 % pour dabigatran et 0,13 % pour rivaroxaban) puis l'utilisation du rivaroxaban dépasse celle du dabigatran en 2013 (0,34 % vs 0,22 %).

À ce jour, aucune donnée nationale ne permet de suivre l'évolution de la prescription des anticoagulants oraux.

Cependant, notre étude a mis en évidence une augmentation de leur utilisation, notamment celle des AOD. En effet, sur une période de trois ans, nous avons recensé 520 patients sous anticoagulants oraux, dont 223 (43 %) étaient sous AVK et 297 (57 %) prenaient des AOD, traduisant une tendance vers une prescription plus fréquente de ces derniers.

2. La prévalence des accidents hémorragiques :

2.1. La prévalence globale des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux :

L'anticoagulation orale est largement utilisée en pratique clinique, mais la complication la plus redoutée demeure l'hémorragie. L'incidence de cette complication est généralement estimée à 2-3 % par an chez les patients sous anticoagulants, dans des conditions optimales d'études cliniques, ce qui reste relativement faible. [75]

En réalité, ces études excluent souvent les patients à risque élevé d'hémorragie, tels que ceux présentant des comorbidités, une adhérence thérapeutique sous optimale ou des antécédents d'événements hémorragiques. De plus, les patients inclus dans ces études bénéficient souvent d'un suivi rigoureux par des services spécialisés en anticoagulation. [75]

En dehors de ce cadre contrôlé, le contrôle de l'anticoagulation est plus difficile à maintenir. Des études observationnelles montrent en effet que, chez les patients non sélectionnés prenant leur anticoagulation sous la supervision de leur médecin traitant, l'incidence des accidents hémorragiques peut atteindre environ 6 % par an. [75]

Dans notre contexte, les résultats de l'étude menée au service de cardiologie de l'HMA ont montré une prévalence globale légèrement plus élevée de 7,69 %, accompagnée de fluctuations annuelles, dont la fréquence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux a atteint 7,40 % en 2023.

De plus, la prévalence des accidents hémorragiques, qu'ils soient mineurs ou majeurs, était de 12,1 % chez les patients sous AVK, contre seulement 4,37 % chez ceux traités par AOD. Cette différence est statistiquement très significative (p value =0,0014). Ce taux est bien plus bas par rapport aux essais cités dans le tableau suivant :

Tableau XXVI : La prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux selon les études . [1]

| Prévention des AHC et ES chez les patients atteints de FR non valvulaire (AOD vs. warfarine) | | | |
|--|--|--------------------------------|--------------------------------|
| | PRADAXA | XARELTO | ELIQUIS |
| Dose recommandée | 150 mg/l2h | 20 mg/24h | 5 mg/l2h |
| Dose réduite | 110 mg/l2h | 15 mg/24h | 2,5 mg/l2h |
| Tous événements hémorragiques confondus | RE-LY 110 mg : 14,7 % vs. 18,24 % 150 mg : 16,53 % vs. 18,24 % | ROCKET AF 35,5 % vs. 33,8 % | ARISTOTLE 25,2 % vs. 32,7 % |

Ces variations peuvent être expliquées par plusieurs facteurs :

- L'évolution des protocoles de gestion des anticoagulants.
- Des changements dans les médicaments prescrits, en particulier avec l'introduction de nouveaux anticoagulants potentiellement plus sûrs.
- La variabilité des caractéristiques des patients, comme l'âge, la présence de comorbidités ou d'autres facteurs de risque.
- L'évolution de l'adhérence des patients au traitement et la qualité de leur suivi médical.

2.2. La prévalence des accidents hémorragiques majeurs sous AVK :

Les accidents hémorragiques sous AVK sont fréquents et potentiellement graves. Environ 1 % de la population française est traitée par les AVK et ces événements constituent la première cause d'accidents iatrogènes, entraînant environ 17 000 hospitalisations [71].

L'incidence des hémorragies majeures chez les patients sous AVK varie entre 1 % et 8 % selon les études. Ces complications sont particulièrement lourdes en termes de morbi-mortalité, notamment chez les personnes âgées. [76]

Dans notre étude, nous avons observé un taux d'accidents hémorragiques graves de 8,52 % chez l'ensemble des patients sous AVK, un résultat qui est en accord avec les données de la littérature. Ce taux est comparable à celui rapporté par K. DIA en 2016 à Dakar (8,6 %) [77], mais légèrement inférieur à celui trouvé par O. Ben Rajeb en Tunisie, où il atteignait 9,5 % [78].

Cependant, des études menées dans d'autres régions du monde montrent une grande variabilité des taux d'accidents hémorragiques graves :

- En Afrique du Sud, Sonuga et al ont observé un taux de 14 %, soit le plus élevé parmi ceux mentionnés. [79].
- Aux États-Unis, Gitter et al ont rapporté un taux de 10,6 % [80].
- Au Canada, Linkins et al ont montré, dans leur méta-analyse de 33 études prospectives, que le taux d'hémorragies majeures chez les patients traités par AVK pour une MTEV était de 2,1 %. [81]
- En Espagne, la prévalence globale des accidents hémorragiques majeurs sous AVK était de 3,1%. [82]
- En Asie, une étude menée au Japon par Mori et al a trouvé un taux de 2,9 %. [83]

D'autres recherches ont également rapporté des résultats variables. Par exemple, la méta-analyse menée par Ost et al, publiée en 2005, a trouvé un taux annuel d'hémorragies majeures de 1,1 % chez les patients traités par AVK après un événement thromboembolique veineux. D'autres études ont montré des taux annuels différents, à savoir 1,7 % dans une cohorte prospective de 402 patients et 3,4 % dans une étude rétrospective incluant 505 patients. [81]

Ainsi, bien que les taux d'hémorragies majeures varient selon les pays et les contextes, ces données soulignent l'importance d'une gestion rigoureuse du traitement par AVK. Les études montrant des taux plus bas confirment qu'une gestion appropriée peut réduire considérablement le risque d'accidents hémorragiques graves.

Tableau XXVII: La prévalence globale selon la littérature

| Auteurs | Pays | Année | Taille de l'échantillon | Prévalence |
|-------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------|---------------|
| K. Dia et al [77] | Sénégal | 2011 –2012 puis 2014 –2015 | 154 | 8.6% |
| O. Ben Rajeb et al [78] | Tunisie | 2013 – 2015 | 200 | 9.5 % |
| B. O. Sonuga et al [79] | Afrique du Sud | 2014 | 136 | 14 % |
| M. J. GITTER et al [80] | Etats-Unis | 1987 – 1989 | 261 | 10.6 % |
| T.Mori et al [83] | Japon | 1996 –1999 | 102 | 2.9 % |
| Linkins et al [81] | Canada | 1990 –2001 | 10 757 | 2.1 % |
| M.A Sanchez et al [82] | Espagne | 2013 –2014 | 2178 | 3.1 % |
| Notre étude | Maroc | 2021–2024 | 40 | 8.52 % |

2.3. La prévalence des accidents hémorragiques majeurs sous AOD :

Les AOD ont commencé à remplacer les anticoagulants injectables et les AVK depuis 2008. Toutefois, comme pour tous les traitements anticoagulants, ils comportent un risque de complications hémorragiques [3–84].

Les études cliniques ayant permis leur autorisation de mise sur le marché ont montré que le risque de saignements graves persiste, avec un taux annuel d'hémorragies majeures compris entre 2 et 4 % [3–84]. Par exemple, dans la méta-analyse menée par Ruff et al, qui a regroupé 71 683 patients des quatre études majeures sur les AOD (RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE et ENGAGE AF-TIMI), le taux combiné d'hémorragies majeures était de 5,26 % dans le groupe des AOD, légèrement plus élevé que le taux observé dans notre étude [1].

Tableau XXVIII: la prévalence des événements hémorragiques rapportés au cours des essais cliniques de chaque AOD. [1]

| Prévention des AVK et ES chez les patients atteints de FA non valvulaire (AOD vs. warfarine) | | | |
|--|--|--------------------------------|--------------------------------|
| | PRADAXA | XARELTO | ELIQUIS |
| Dose recommandée | 150 mg/12h | 20 mg/24h | 5 mg/12h |
| Dose réduite | 110 mg/12h | 15 mg/24h | 2,5 mg/12h |
| Tous événements hémorragiques confondus | RE-LY 110 mg: 14,7 % vs. 18,24 % 150 mg: 16,53 % vs. 18,24 % | ROCKET AF 35,5 % vs. 33,8 % | ARISTOTLE 25,2 % vs. 32,7 % |
| Hémorragies majeures | RE-LY 150 mg: 3,32 % vs 3,57 % 110 mg: 2,87 % vs 3,57 % | ROCKET AF 5,43 % vs. 5,36 % | ARISTOTLE 3,60 % vs. 5,10 % |

Dans notre étude, la prévalence globale des complications hémorragiques majeures liées aux AOD était 3,36 %, un résultat cohérent avec les données de la littérature.

Ce taux est similaire à celui rapporté dans une analyse rétrospective de F. Khan et al, qui ont trouvé une prévalence de 3,52 % [85]. De même, une étude menée par A. Obayo et al au Kenya sur des patients atteints de MTEV et traités par AOD a rapporté un taux légèrement plus élevé, atteignant 3,79 % [86].

En revanche, une cohorte sur les nouveaux utilisateurs d'AOD a révélé un taux d'hémorragies majeures plus faible : 1,67 %, soit 393 patients sur un total de 23 492 [87].

À l'opposé, une étude menée en Espagne, visant à comparer l'incidence des événements hémorragiques majeurs sous AVK et AOD, a révélé le taux le plus élevé d'accidents hémorragiques majeurs sous AOD, avec une prévalence de 7,2 %. [82]

Tableau XXIX: La prévalence globale selon la littérature

| Auteurs | Pays | Année | Taille de l'échantillon | Prévalence |
|------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------|---------------|
| F.Khan et al [85] | États-Unis | 2011 –2013 | 154 | 3.52 % |
| A.Obayo et al [86] | Kenya | 2014 – 2019 | 243 | 3.79 % |
| Y. Zhang et al [87] | Royaume Uni | 2008–2015 | 23 492 | 1.67 % |
| M.A Sanchez et al [82] | Espagne | 2013 –2014 | 2178 | 7.2 % |
| RE-LY [1] | 951 centres cliniques de 44 pays. | 2005 –2007. | 18 113 | 3.32 % |
| RICKET AF [1] | 1178 sites participants dans 45 pays | 2006 – 2009 | 14 264 | 5.34 % |
| ARISTOLE [1] | 1034 centres cliniques répartis dans 39 pays. | Du 19 décembre 2006 au 2 avril 2010 | 18 201 | 3.60 % |
| Notre étude | Maroc | 2021–2024 | 40 | 3.36 % |

En conclusion, bien que les AOD présentent des avantages pratiques, le risque d'hémorragies majeures demeure une préoccupation. Nos résultats, légèrement inférieurs à ceux rapportés dans certaines études, soulignent la nécessité d'une surveillance attentive des patients sous AOD pour limiter les risques hémorragiques.

En comparaison avec les AVK, les AOD semblent être associés à un risque moindre de complications hémorragiques majeures. Cette différence est statistiquement significative (p value =0.019), ce constat est en accord avec plusieurs études cliniques (exemple : les études citées dans le tableau XXVIII)

II. Facteurs de risque prédictifs de saignement :

1. L'âge:

1.1. La comparaison de nos données sur l'âge moyen avec celles de la littérature :

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude était de 69,2 ans, avec des âges variant de 50 à 90 ans.

Les patients du groupe AOD étaient plus âgés, avec une moyenne de 75 ans, tandis que ceux du groupe AVK avaient un âge moyen de 67 ans (p -value = 0,0081).

Toutefois, certaines études ont rapporté des âges moyens encore plus élevés. [88–89–90–91]

Tableau XXX : L'âge moyen selon la littérature :

| Auteurs | Pays | Année | Taille de l'échantillon | Âge moyen (ans) |
|-----------------------------|--------------|------------------|-------------------------|-----------------|
| L. Green et al [88] | Royaume Uni | 2013 – 2016 | 2192 | 80 |
| V.B. Gonzalez et al [89] | Espagne | 2014 | 5783 | 78.9 |
| R .Bolis [90] | France | 2012–2017 | 112 | 83.5 |
| E. Lindhoff-Last et al [91] | Allemagne | 2020 | 193 | 79 |
| Notre étude | Maroc | 2021–2024 | 40 | 69.2 |

1.2. La relation entre l'âge et le risque hémorragique chez les patients traités par anticoagulants oraux :

De nombreuses études ont montré que l'âge avancé est un facteur de risque majeur pour les saignements chez les patients sous anticoagulants oraux. En effet, les patients âgés présentent un risque de saignements majeurs et fatals environ cinq fois plus élevé que les patients plus jeunes, avec des taux annuels de 3,2 % et 0,64 % respectivement, contre 0,6 % et 0,12 % chez les jeunes. [92]

- Une revue systématique de la littérature réalisée par B. Hutten et al aux Pays-Bas en 1999 a révélé que les patients âgés de 60 ans et plus présentent un taux d'hémorragies majeures deux fois plus élevé que ceux plus jeunes. [93]
- L'étude ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy) a montré que chez les patients de 75 ans et plus, traités par anticoagulants pour une fibrillation atriale chronique, le risque d'hémorragie majeure était six fois plus élevé que chez les plus jeunes (RR 6,6 ; IC 95 %, 1,2–37, p = 0,032). [94]
- Une étude rétrospective menée à la Leiden Anticoagulation Clinic auprès de 4 202 patients par M. Torn et al a révélé que le taux annuel d'hémorragies majeures était près de trois fois plus élevé chez les patients de plus de 80 ans (4,2 %) par rapport à ceux de moins de 60 ans (1,5 %). [95]

1.3. Les facteurs expliquant l'exposition accrue des patients âgés au risque hémorragique : [96]

Plusieurs facteurs expliquent pourquoi les patients âgés sont plus exposés aux risques hémorragiques :

- **Âge avancé** : l'âge est un facteur de risque en soi, mais il est souvent accompagné d'autres facteurs qui augmentent la vulnérabilité des patients âgés.
- **Réponse médicamenteuse altérée** : avec l'âge, la prévalence des indications majeures à un traitement anticoagulant augmente. Cependant, la réponse générale aux médicaments est modifiée, ce qui conduit souvent à une réduction des doses nécessaires chez les patients âgés par rapport aux plus jeunes.
- **Comorbidités et altérations physiologiques** : les insuffisances hépatiques et rénales physiologiques, les pathologies graves associées, ainsi que la fragilité vasculaire et endothéliale viennent renforcer cette vulnérabilité.

- **Facteurs externes et comportementaux** : La polymédication, les chutes fréquentes dues à l'instabilité de la marche, la dénutrition et les erreurs diététiques contribuent également à augmenter le risque de saignement chez les patients âgés.

2. Le sexe :

2.1. La comparaison de nos données sur la répartition selon le sexe avec celles de la littérature :

Sur le plan démographique, une prédominance masculine de 63 % a été observée, avec un sex-ratio homme/femme de 1,66. Ces résultats sont cohérents avec plusieurs études antérieures [97–88–98].

Cependant, d'autres recherches ont rapporté des tendances inverses, mettant en évidence une prédominance féminine [99–100–76].

Tableau XXXI: la répartition des accidents hémorragiques sous anticoagulant oral selon le sexe

| Auteurs | Pays | Année | Taille de l'échantillon | Masculin | Féminin |
|----------------------------|-----------------|------------------|-------------------------|------------|-------------|
| J.Jeong et al [97] | Corée du Sud | 2019 –2020 | 18 822 | 52.9 % | 47.1 % |
| L. Green et al [88] | Royaume -Uni | 2013 –2016 | 2192 | 53 % | 47 % |
| A. Clémencot et al [98] | France | 2013 – 2014 | 111 | 63 % | 37 % |
| A. U. Althemery et al [99] | Arabie saoudite | 2019 | 388 | 46.81 % | 53.19% |
| V. P Gil et al [100] | Espagne | 2018–2020 | 196 | 44 % | 56% |
| Y. Ben Ameur et al [76] | Tunisie | 2001– 2009 | 50 | 46 % | 54 % |
| Notre étude | Maroc | 2021–2024 | 40 | 63% | 37 % |

2.2. L'analyse de l'association entre le sexe et la survenue d'accidents hémorragiques sous anticoagulants :

Elle reste controversée :

Dans notre population, une nette prédominance masculine (70.3 %) a été observée dans le groupe traité par les AVK, tandis qu'une prédominance féminine (53.9 %) a été constatée dans le groupe traité par les AOD, sans que cette différence ne soit significative (p -value = 0,17). Ces résultats rejoignent ceux observés dans plusieurs autres études :

En 2007, M. HUGHES et al ont mené une revue systématique au Royaume-Uni afin d'examiner les facteurs de risque des complications hémorragiques liées à l'anticoagulation orale chez les patients souffrant de FA. Leur analyse a conclu que le sexe ne constituait pas un facteur de risque significatif. [101]

De même, une autre méta-analyse réalisée par T. Lapner et al en 2014 au Canada n'a pas révélé de différence dans le risque de saignement majeur associé aux anticoagulants, en particulier chez les patients souffrant de FA. Cependant, pour les patients atteints de MTEV, cette observation est moins certaine, car le risque de saignement pourrait être légèrement plus faible chez les hommes que chez les femmes [102].

Cependant, d'autres études suggèrent que le sexe pourrait être un facteur de risque dans la survenue d'événements hémorragiques sous anticoagulants :

Dans une étude de suivi sur une période de 12 mois aux Pays-Bas sur tous les patients traités par le Service de thrombose de Leiden , pour évaluer la contribution relative au risque hémorragique de l'âge, du sexe, de la zone cible , de l'intensité obtenue du traitement anticoagulant et du type de dérivé de la coumarine utilisé a objectivé que les femmes ont eu plus de complications hémorragiques mineures que les hommes, alors que les deux sexes ont connu des hémorragies majeures à une fréquence égale . [103]

La méta-analyse réalisée par B H Raccah et al en 2018 a inclus les essais cliniques randomisés pivots des quatre anticoagulants oraux directs (AOD) dans le but d'évaluer si l'efficacité et la sécurité des AOD différaient entre les sexes. L'étude a révélé un risque plus élevé d'AVC et un risque plus faible de saignements majeurs chez les femmes par rapport aux hommes. [104]

Enfin, E. Ferroni et al ont réalisé une analyse rétrospective chez des patients atteints de fibrillation auriculaire traités par anticoagulants oraux. L'étude a comparé la survenue de saignements gastro-intestinaux entre hommes et femmes. Les résultats suggèrent que les femmes traitées par AOD présentent un risque plus élevé de saignement gastro-intestinal par rapport aux hommes, alors que cette différence n'est pas observée chez les patients sous AVK. [105]

3. Les comorbidités :

La présence de comorbidités, à la fois comme indicateur de la fragilité accrue du patient et comme facteur favorisant l'utilisation concomitante d'autres médicaments, constitue un autre facteur pouvant augmenter le risque de saignement pendant un traitement anticoagulant oral.

Outre les antécédents de saignement, (en particulier dans le tractus gastro-intestinal), qui constituent le prédicteur le plus puissant des complications hémorragiques récurrentes, plusieurs autres conditions ont été identifiées comme des facteurs associés aux saignements majeurs. Parmi celles-ci figurent l'hypertension artérielle, le diabète, les pathologies cérébrovasculaires, les pathologies cardiaques graves, un IDM récent, l'anémie sévère, la présence d'une pathologie néoplasique, ainsi que l'insuffisance rénale ou hépatique [92].

Quant à notre étude, nous avons trouvé les résultats suivants :

Hypertension artérielle : 45 % des patients.

Diabète : 22,5 % des patients.

Antécédents d'IDM : 7.5 % des patients

Antécédents d'AVC : 20 % des patients

Antécédents d'accident hémorragique : 15 % des patients (soit 6 cas) avaient déjà présenté un accident hémorragique antérieur, principalement des hémorragies digestives (3 cas). Tous ces patients étaient sous AVK. Ce facteur a été lié à un risque accru de nouveaux saignements dans plusieurs études :

- **Jeong et al**, ont montré que l'incidence des saignements était plus élevée chez les patients ayant des antécédents de saignement. En effet 1 492 patients (7,9 %) avaient un événement hémorragique antérieur. [97].
- **K. Gunasekaran et al**, dans une étude menée sur des patients sous AOD, ont observé que les patients ayant des antécédents d'hémorragie intracrânienne (HIC) ou de saignement gastro-intestinal (GI) présentent un risque accru de nouvelles hémorragies. Le risque de récidive d'HIC chez ces patients est d'environ 2,3 % par an [106].

Altération des capacités cognitives : 27,5 % des patients ont montré des signes de déficits cognitifs, représentant un pourcentage non négligeable.

Insuffisance rénale : 2,5 % des patients présentaient une insuffisance rénale (un patient traité par les AVK).

Au moment de l'accident hémorragique, les patients du groupe AVK avaient une fonction rénale significativement inférieure (60.35 ml / min) à celle du groupe AOD (75.92 ml / min) p value = 0.022

Cette constatation peut s'expliquer par le fait qu'une insuffisance rénale avancée est une contre-indication à la prescription d'AOD et donc d'une précaution générale à l'utilisation de ces anticoagulants en cas de fonction rénale diminuée.

Néoplasie : 7.5 % des patients

Anémie : 22.5 % des patients

Finalement, notre analyse n'a pas révélé de différence significative entre les patients sous AOD et ceux sous AVK en ce qui concerne les comorbidités ($p > 0,05$).

4. Polymédication et Interaction médicamenteuse :

4.1. La polymédication :

La polymédication, telle que définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), correspond à l'administration simultanée de plusieurs médicaments ou à la prescription d'un nombre excessif de médicaments.

Il n'y a pas de définition universelle qui fixe un nombre exact pour qualifier la polymédication, mais généralement, on parle de polymédication lorsqu'une personne prend 5 médicaments ou plus de manière régulière. Ce seuil est souvent utilisé dans les études cliniques et les recommandations médicales pour identifier un risque accru de complications, notamment d'interactions médicamenteuses ou d'effets indésirables, mais chez certaines populations (comme les personnes âgées), même prendre 3 à 4 médicaments peut déjà être considéré comme de la polymédication, étant donné les risques associés à l'âge et à la multiplicité des traitements. [107–108]

Dans notre étude, environ 85 % des patients prenaient au moins un médicament en plus de leur traitement anticoagulant :

- 37,5 % (soit 15 patients) prenaient une ou deux classes de médicaments en association avec l'anticoagulant oral.
- 20 % (soit 8 patients) étaient sous 3 ou 4 médicaments.
- 27,5 % (soit 11 patients) prenaient 5 médicaments ou plus.
- Enfin, 15 % (soit 6 patients) ne suivaient aucun traitement en dehors de l'anticoagulant.

Le taux de la polymédication est de 85.1 % chez les patients sous AVK, contre 84,6 % chez ceux sous AOD. Toutefois, la différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p = 1$).

Le pourcentage de la polymédication (5 médicaments ou plus) observé dans notre étude est relativement faible (27.5 %) par rapport à celui d'une étude réalisée par M. Baumberger au CHU Vaudois en Suisse, qui a rapporté un taux de 65 %. Dans cette étude, 70 % des patients sous AVK et 53 % de ceux sous AOD étaient concernés par la polymédication. [109]

Par ailleurs, une analyse de l'étude ROCKET-AF a révélé que 36 % des patients prenaient entre 0 et 4 médicaments concomitants, 51 % prenaient entre 5 et 9 médicaments, et 13 % prenaient 10 médicaments ou plus simultanément [110]. De même, une étude transversale menée dans une clinique danoise d'anticoagulation a montré que 53 % des patients prenaient 5 médicaments ou plus [111].

Les différences observées entre nos résultats et ceux des autres études peuvent être attribuées à la taille variable des échantillons ainsi qu'aux critères d'inclusion spécifiques des patients dans chaque étude.

Tableau XXXII : Le pourcentage de la polymédication selon la littérature :

| Auteurs | Pays | Année | Taille de l'échantillon | Pourcentage de la polymédication (≥ 5 médicaments) |
|----------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------|---|
| M. Baumberger [109] | Suisse | 2012–2015 | 65 | 65 % |
| RICKET AF [110] | 1178 sites participants dans 45 pays | 2006 – 2009 | 14 264 | 64 % |
| J .skove et al [111] | Danemark | 2011 | 250 | 53 % |
| Notre étude | Maroc | 2021–2024 | 40 | 27.5 % |

4.2. Les interactions médicamenteuses:

Bien que la polymédication puisse être indiquée par des pathologies, elle rend les patients à risques d'interactions médicamenteuses. D'après l'étude reprenant les données de ROCKET, le risque principal en cas de polymédication et d'utilisation d'anticoagulant (AVK et AOD) est l'augmentation des saignements alors que l'efficacité (AOD) n'est pas affectée. Nous nous sommes référés dans notre étude aux interactions médicamenteuses validées par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (l'Afssaps). [109]

a. Les patients traités par les AVK :

Dans notre étude, nous avons observé que 55.5 % des patients sous AVK prenaient des médicaments susceptibles d'interagir avec ces anticoagulants, les statines et les antiagrégants plaquettaires étant les interactions les plus fréquemment observées. Ce taux d'interactions est similaire à celui rapporté dans une étude menée en Corée du Sud (55,1 %). [97]

Cependant, dans d'autres pays, ce taux est encore plus élevé. Au Sénégal, J. S. Mingou et al ont trouvé que 70 % des patients sous AVK sont concernés par les interactions médicamenteuses, principalement des antiagrégants plaquettaires et des statines [112]. De même, au Burkina Faso, une étude a montré que plus de 2/3 des patients ayant subi des accidents hémorragiques étaient sous l'effet de médicaments interférant avec les AVK, principalement des antiagrégants plaquettaires [113].

À l'inverse, dans d'autres études, les taux d'interactions médicamenteuses sont plus faibles :

A Fès, l'étude menée par F. TEACH a trouvé un taux de 28.57 % des patients prenaient des médicaments interagissant avec les AVK, principalement des antiagrégants plaquettaires. [114].

En Algérie, M. Belkacemi a rapporté que seulement 19 % des patients sous AVK avaient des interactions médicamenteuses, principalement dues aux AINS et aux antiagrégants plaquettaires [115]. En France, ce taux est encore plus bas, se chiffrant à 18,31 %, avec une prévalence notable d'interactions dues aux antiagrégants plaquettaires [98]. En Tunisie, une étude menée par Y. Ben Ameur et al a révélé que 20 % des patients étaient concernés, et prenaient notamment des AINS et des antibiotiques [76].

Tableau XXXIII: Les interactions médicamenteuses selon différentes études :

| Auteurs | Pays | Année | Taille de l'échantillon | Pourcentage des interactions médicamenteuses |
|----------------------------|--------------|------------------|-------------------------|--|
| Jeong et al [97] | Corée du Sud | 2019–2020 | 18 822 | 55.1 % |
| J.S Mingou et al [112] | Sénégal | 2016–2020 | 60 | 70 % |
| G.R.CH Millogo et al [113] | Burkina Faso | 2007–2008 | 230 | 89.47 % |
| Y. Ben Ameur et al [76] | Tunisie | 2001–2006 | 50 | 20 % |
| M. Belkacemi et al [115] | Algérie | 2019 | 100 | 19 % |
| A.Clément et al [98] | France | 2013–2014 | 111 | 18.31 % |
| F . Teach [114] | Fès | 2007–2008 | 14 | 28.57 % |
| Notre étude | Maroc | 2021–2024 | 40 | 55.5 % |

b. Les patients sous AOD :

Dans notre étude, 23 % des patients sous AOD prenaient simultanément un médicament susceptible d'interagir avec ces anticoagulants, notamment des AINS, de l'amiodarone et des ISRS. Bien que ce taux soit inférieur à celui observé chez les patients sous AVK (55 .5 %), la différence n'atteint pas le seuil de signification statistique ($p = 0,0896$).

Nos résultats restent relativement élevés par rapport à d'autres études. En effet, C. Becattini et al ont rapporté un taux de 11 % [116], tandis qu'A. Clémencot et al ont trouvé un pourcentage de 15 % [98]. Ces travaux ont souligné que les AINS et les antiagrégants plaquettaires étaient les médicaments les plus fréquemment impliqués dans les interactions avec les AOD.

Par ailleurs, une autre étude a révélé qu'environ 45 % des patients hospitalisés prenaient des médicaments susceptibles d'induire des interactions pharmacocinétiques avec les AOD, notamment la simvastatine, l'atorvastatine et la digoxine [87].

Au Canada, une étude menée par M. Sholzberg et al a rapporté un taux encore plus élevé, avec 48 % des patients prenant des médicaments interférant avec les AOD, principalement l'aspirine, les AINS et les inhibiteurs de la P-glycoprotéine (P-gp) [117].

Tableau XXXIV : Les interactions médicamenteuses selon différentes études :

| Auteurs | Pays | Année | Taille de l'échantillon | Pourcentage des interactions médicamenteuses |
|--------------------------|---------------------|------------------|-------------------------|--|
| C. Becattini et al [116] | Italie et Allemagne | 2013–2015 | 806 | 11 % |
| A. Clémencot et al [98] | France | 2013–2014 | 111 | 15 % |
| Y. Zhang et al [87] | Royaume-Uni | 2008–2015 | 23 492 | 45 % |
| M. Sholzberg et al [117] | Canada | 2011 – 2013 | 26 | 48 % |
| Notre étude | Maroc | 2021–2024 | 40 | 23 % |

Les différences observées entre ces études peuvent être expliquées par des variations dans les pratiques de prescription, l'accès aux soins et aux médicaments, ainsi que la gestion des interactions médicamenteuses. Une surveillance attentive reste essentielle, notamment chez les patients sous AVK, qui sont plus exposés en raison d'un plus grand nombre d'interactions médicamenteuses connues par rapport aux AOD.

5. Les indications:

5.1. La comparaison de nos résultats sur l'indication du traitement anticoagulant avec ceux de la littérature :

Dans notre échantillon, les deux principales indications à l'anticoagulation étaient les remplacements valvulaires, représentant 37 % des cas (dont 40 % étaient associés à une FA), suivis par l'ACFA sur cœur sain (35 %). En effet, 57,5 % des patients (soit 23 patients) présentaient une FA, qu'elle soit sur cœur sain ou pathologique.

Les CMI et les valvulopathies constituaient chacune 10 % des cas. Enfin, deux cas de MTEV (5 %) et un cas d'AVCI (3 %) ont été recensés.

Dans le groupe des patients sous AVK, l'indication principale à l'anticoagulation était le remplacement valvulaire (55,5 %) avec une valeur p de 0.0005, suivi par la FA sur cœur sain (18,5 %).

En revanche, dans le groupe des patients sous AOD, l'indication principale était la FA sur cœur sain ($p=0.0036$), représentant 69,2 % des cas, suivie des MTEV (15,3 %).

Les résultats observés sont en accord avec ceux rapportés dans la littérature, en effet :

Dans leur cohorte prospective, C. Becattini et al ont rapporté que les principales indications pour le traitement anticoagulant étaient la FA (75 %), le traitement des TVP (11 %) et les valvulopathies (10 %), plus précisément : [116]

- Parmi les patients traités par AVK, les indications étaient la FA (73 %), les valvulopathies (14 %) et les MTEV (10 %).
- En revanche, chez les patients sous AOD, la FA (80 %) et les MTEV (18 %) constituaient les principales indications.

De plus, le travail de Jeong et al, mené en Corée du Sud, a révélé que les principales indications pour l'utilisation des anticoagulants oraux étaient la FANV, représentant 56 % des cas, suivie par les AVCI à 11,4 %, et les valvulopathies à 10,2 % [97].

Dans l'étude ORANGE (ORal ANticoagulant aGEnt-associated bleeding events reporting system), L Green et al ont observé que les principales indications étaient la FA (72 %), les MTEV (21 %) et les prothèses valvulaires mécaniques (10 %) avec : [88]

- Chez les patients sous AVK, les indications étaient la FA (71 %), les MTEV (20 %), les prothèses valvulaires mécaniques (12 %) et autres (8 %).
- Chez les patients traités par AOD, les indications étaient la FA (73 %), les MTEV (24,46 %) et autres (9,74 %).

En France, l'étude de R. Bolis a révélé les résultats suivants concernant les principales indications pour l'anticoagulation : la FA (64,3 %), les MTEV (12,5 %), les pathologie coronarienne (9,8 %), puis le valvulopathies (8,9 %). [90]

Enfin, dans une étude menée en Allemagne, les indications les plus fréquentes pour l'anticoagulation étaient la FA à 77,7 %, le traitement des MTEV à 7,3 %, et les remplacements valvulaires à 4,1 %. [91]

Concernant les traitements spécifiques :

- Chez les patients sous AVK, les indications étaient : FA (75,3 %), MTEV (8,2 %) et remplacements valvulaires mécaniques (7,2 %).

- Chez les patients traités par AOD, les principales indications étaient : FA (80,2 %) et MTEV (6,2 %).

Dans l'ensemble, ces résultats corroborent les données observées dans notre étude, mettant en évidence la prédominance de la FA comme indication principale pour l'anticoagulation.

Tableau XXXV : L'indication des anticoagulants oraux selon les études :

| Auteurs | Pays | Année | Taille de l'échantillon | Les indications à l'anticoagulation |
|-----------------------------|---------------------|------------------|-------------------------|---|
| C. Becattini et al [116] | Italie Allemagne | 2013–2015 | 806 | FA : 75 % TVP : 11% Valvulopathie : 10 % |
| Jeong et al [97]. | Corée du Sud | 2019–2020 | 18 822 | FANV : 56 % AVCI : 11,4 % Valvulopathies : 10,2 % |
| L.Green et al [88] | Royaume – Uni | 2013–2016 | 2 192 | FA : 72 % MTEV : 21 % RV : 10 % |
| R. Bolis [90] | France | 2012–2017 | 112 | FA : 64,3 % MTEV : 12,5 % Pathologie corona-rienne : 9,8 % |
| E .Lindhoff-Last et al [91] | Allemagne | 2014–2018 | 193 | FA : 77,7 %, MTEV : 7,3 %, RV : 4,1 % |
| Notre étude | Maroc | 2021–2024 | 40 | FA : 57,5 % RV : 37 % CMI : 10 % Valvulopathies : 10 % |

5.2. Indication et risque hémorragique :

Dans une étude menée par Jeong et al, l'incidence des saignements majeurs était plus élevée chez les patients traités pour une MTEV et ceux ayant présenté un AVCI (aIRR de 2.35, 2.13 respectivement), par rapport à ceux souffrant d'une FANV. [97].

Cette observation s'explique généralement par le fait que les patients atteints de la MTEV présentent un risque de saignement plus élevé par rapport à ceux ayant une FANV, une différence qui pourrait être attribuée aux comorbidités et à l'administration de doses plus élevées d'anticoagulants oraux chez les patients atteints de la MTEV. [97].

En ce qui concerne les patients traités pour un AVC I, malgré un ajustement thérapeutique approprié, une incidence élevée d'hémorragies majeures a persisté, suggérant un risque inhérent associé à l'AVC lui-même. Il convient de noter que la transformation hémorragique est fréquemment observée dans les cas d'AVC I [97].

Egalement, pour l'étude ISCOAT, les patients sous traitement anticoagulant oral pour une maladie vasculaire artérielle avait une plus grande fréquence de saignements (12,5% patients-année) que les autres, et le taux de saignement a été encore plus élevé si les patients porteurs de pathologies cérébro-vasculaires sont considérés isolément (14,5%) [118].

Toutefois, Pour d'autres auteurs, l'indication du traitement ne semble pas liée à l'incidence des événements hémorragiques. [119]

6. Le score HAS BLED:

Le risque hémorragique peut être évalué par le score HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/ liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly [> 65], drugs/alcohol concomitantly).

Un score HAS-BLED ≥ 3 est prédictif d'un risque hémorragique élevé.

Dans notre série, le score moyen HAS-BLED était de 2,5. Les patients traités par AVK présentaient un score moyen de 2,60, tandis que ceux sous AOD avaient un score moyen de 2,44 ($p=0,74$).

En comparaison, M.A. Sanchez et al ont trouvé un score moyen plus bas de 2,01, avec 2,03 de moyen pour les patients sous AVK et 1,95 pour ceux sous AOD [82]. D'autre part, E. Lindhoff-Last et al ont observé un score moyen plus élevé de 3, identique pour les deux groupes de patients. [91]

D'autre part, environ 43% des patients de notre étude, avaient un risque hémorragique élevé (score HAS-BLED ≥ 3), soit 6 patients, répartis en 2 cas (soit 40%) chez les patients sous AOD et 4 cas (soit 45%) chez ceux sous AVK. Cette différence n'est pas statiquement significative ($p=1$)

Ce résultat est comparable à celui observé dans l'étude de Jeong et al, où 46,6% des patients avaient un score HAS-BLED ≥ 3 [97].

En revanche, dans l'étude de A . Clémencot et al , seulement 11% des patients étaient considérés à haut risque hémorragique, avec un taux plus élevé chez les patients sous AVK (14%) par rapport à ceux sous AOD (5%) [98].

Cette différence de résultats peut être expliquée par le fait que les patients plus âgés et ceux présentant davantage de comorbidités tendent à avoir des scores HAS-BLED plus élevés, augmentant ainsi leur risque hémorragique.

7. Le début du traitement :

La majorité des auteurs suggèrent que c'est au début du traitement que l'incidence des hémorragies est la plus grande (surtout pendant les trois à six premiers mois), donc un suivi régulier est nécessaire. Des facteurs tels que la révélation de lésions occultes au début de l'anticoagulation et/ou l'ajustement insuffisant des doses durant cette période peuvent expliquer cette observation [120].

Durant les trois premiers mois d'initiation des anticoagulants, 17.5 % d'hémorragies ont été observées dans notre série.

Une étude menée sur l'incidence des hémorragies spontanées sous AOD, a rapporté que chez les patients à haut risque de saignement, le risque total de saignement était de 12,8 % au cours des trois premiers mois, et le taux annuel a été réduit à un peu plus de 6,5 % après trois mois de traitement anticoagulant [106].

De même, J. Jeong et al dans leur travail, ont trouvé que l'incidence globale des hémorragies majeures a diminué au cours de la durée du traitement anticoagulant et que les trois premiers mois d'utilisation de l'anticoagulant ont présenté l'incidence la plus élevée, à 51,1 pour 1000 années-personnes, suivis d'un taux d'incidence de 20,9 pour 1000 années-personnes entre trois et six mois, et d'un taux d'incidence de 15,0 pour 1000 années-personnes après six mois. Les incidences des hémorragies gastro-intestinales majeures, des hémorragies intracrâniennes et des autres sites d'hémorragies majeures ont également diminué avec le temps, mais pas de manière significative [97].

Par ailleurs, dans une autre étude visant à comparer les taux de saignements majeurs en fonction du choix d'anticoagulation pendant le traitement initial (les six premiers mois) et le traitement prolongé (de six mois à cinq ans), a conclu que :

- Pendant le traitement initial, les taux de saignements majeurs étaient de 3.86, 2.93 et 1.95 pour 100 années-personnes pour la warfarine, le rivaroxaban et l'apixaban, respectivement, et durant le traitement prolongé, les taux de saignements majeurs étaient de 1.55, 1.05 et 0.96 pour 100 années-personnes pour la warfarine, le rivaroxaban et l'apixaban, respectivement.
- L'apixaban présentait un risque de saignement inférieur à celui de la warfarine ou du rivaroxaban pendant le traitement initial. Or, pendant le traitement prolongé, le risque de saignement était similaire pour l'apixaban et le rivaroxaban, et plus élevé avec la warfarine [121]

8. L'intensité de l'anticoagulation (surdosage) :

8.1. Les patients sous AVK :

Dans notre étude, l'INR se situait dans la zone supra-thérapeutique dans 78 % des cas, avec une moyenne de 6,69. Au CHU de Fès, F Teach a trouvé que l'INR était en dehors de la marge thérapeutique dans 78,5% des cas [114].

Un résultat similaire a été observé dans une étude française, avec un INR moyen de 6 et environ 80 % des patients étaient dans la zone supra-thérapeutique [122]. Ces données sont proches de celles d'une étude menée au Sénégal, où l'INR moyen était de 6,65, bien que 100 % des patients aient présenté un INR supra-thérapeutique [112].

En revanche, en Tunisie, l'étude de Y. Ben Ameur et al a révélé un INR moyen beaucoup plus élevé, à 10, avec 88 % des patients se situaien dans la zone supra-thérapeutique [76]. En Algérie, une étude menée par F. Meftah et al a trouvé une moyenne de 5,24, avec 97,14 % des patients étaient dans la zone supra-thérapeutique [123].

Enfin, en Suisse, une étude a rapporté un INR moyen de 3.9, avec 56 % des patients étaient dans la zone supra-thérapeutique [109].

Ainsi, bien que les valeurs de l'INR varient considérablement d'un pays à l'autre, l'étude suisse semble démontrer un contrôle et un suivi plus rigoureux des patients sous AVK.

Tableau XXXVI: Le taux des INR supra thérapeutiques selon les différentes études :

| Auteurs | Pays | Année | Taille de l'échantillon | INR moyen | Pourcentage des INR supra thérapeutiques |
|--------------------------|--------------|------------------|-------------------------|-------------|--|
| B.Tremey et al [122] | France | 2003–2005 | 184 | 6 | 80 % |
| J.S Mingou et al [112] | Sénégal | 2016–2020 | 60 | 6.65 | 100 % |
| Y . Ben Ameur et al [76] | Tunisie | 2001–2006 | 50 | 10 | 88 % |
| F. Meftah et al [123] | Algérie | 2016–2017 | 35 | 5.24 | 97.14 % |
| M . Baumberger [109] | Suisse | 2012–2015 | 65 | 3.9 | 56 % |
| F. Teach [114] | Fès | 2007_2008 | 14 | – | 78.5 % |
| Notre étude | Maroc | 2021–2024 | 40 | 6.69 | 78 % |

Ces résultats corroborent ceux de la littérature, qui identifie le surdosage comme un facteur de risque majeur de saignement, surtout lorsque l'INR dépasse 4. [119]

En effet, dans le cadre de la FA, le risque hémorragique (quelle que soit sa gravité) augmente d'un facteur 30 pour un INR supérieur à 4. Concernant les saignements intracrâniens, le taux d'incidence annuelle passerait de 0,5/100 patients années (INR < 4) à 2,7 (INR entre 4 et 4,5) pour atteindre 9,4 (INR > 4,5), soit une augmentation d'un facteur 20 [119].

Le surdosage est également un facteur de risque de saignement dans le cadre de la pathologie thromboembolique veineuse et les prothèses valvulaires mécaniques où les complications hémorragiques sont plus fréquentes pour un INR effectif supérieur à 4 et beaucoup plus fréquentes pour un INR effectif supérieur à 5. Chaque augmentation d'un point de l'INR atteint au-delà de 2 serait même associée à une augmentation du risque hémorragique de 50 % de plus d'hémorragies [119].

8.2. Les patients sous AOD :

Comme l'indiquent plusieurs essais, des doses plus élevées d'AOD ont été associées à un risque accru d'hémorragie intracrânienne (HIC) et d'hémorragies gastro-intestinales (GI).

En effet, dans une étude sur les facteurs de risque du saignement GI chez les patients traités par les AOD, il a été démontré que parmi les patients recevant du dabigatran, seule la dose plus élevée (150 mg deux fois par jour) était associée à un risque plus élevé de saignement gastro-intestinal (SGI) par rapport à la warfarine, ce qui indique un effet lié à la dose. Le risque de SGI était également accru avec la dose élevée d'edoxaban de 60 mg par jour (HR 1,23), mais il était réduit avec la faible dose d'edoxaban de 30 mg par jour (HR 0,89). [124]

Bien que la surveillance de la coagulation ne soit pas de routine pour les AOD, évaluer l'effet anticoagulant peut s'avérer utile dans certaines situations, telles que la suspicion de surdosage, d'événements hémorragique ou thrombotique, ainsi que chez les patients avec insuffisance rénale aiguë ou encore ceux nécessitant une chirurgie urgente. [109]

Les tests de la crase « classique » comme le TCA, le TP peuvent être faits et donnent une idée globale sur la présence ou non d'une anticoagulation, mais ne donnent pas d'idée de la profondeur de celle-ci et ne peuvent pas être utilisés pour adapter la posologie. Il existe des tests spécifiques aux différents AOD comme l'anti-Xa pour le rivaroxaban et un anti-Xa différent pour l'apixaban, reflétant assez directement les concentrations de ces médicaments respectifs. Celles-ci peuvent être comparées aux concentrations mesurées dans les essais cliniques mais par manque d'études à ce sujet, elles ne peuvent pas encore servir à adapter les posologies des médicaments comme cela devrait être possible pour le dabigatran. [109]

9. L'INR labile :

Dans notre étude, environ 22.2 % des patients (soit 6 cas) ne disposaient pas d'une mesure récente de leur INR. De plus, 48.1 % des patients présentaient un INR en dehors de la zone thérapeutique avant la survenue de l'accident hémorragique, soulignant ainsi l'importance d'un suivi régulier dans la prévention des complications liées aux anticoagulants.

À titre d'exemple, pour un patient dont nous avons pu obtenir les valeurs INR antérieures, celui-ci était sous AVK et suivi pour un remplacement valvulaire aortique (INR cible entre 3 et 4,5). La figure ci-dessous illustre la fluctuation de ses valeurs d'INR.

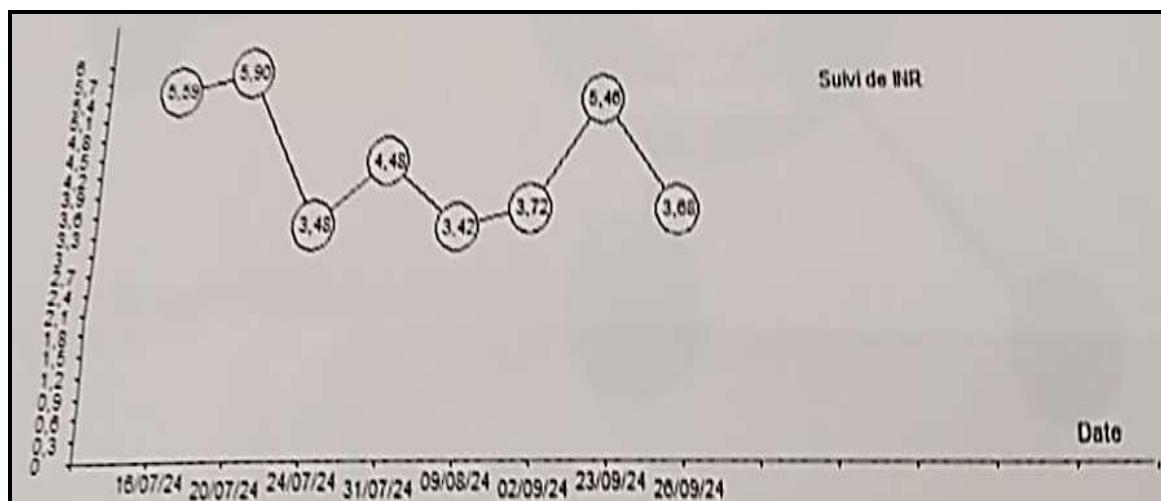


Figure n° 52 : Les variations des valeurs d'INR au fil du temps

En effet, de nombreuses études ont démontré une association entre la qualité du contrôle de l'INR et les résultats cliniques. Une étude rétrospective longitudinale portant sur 533 patients avec des INRs stables (valeurs d'INR exclusivement dans la plage cible) et 2555 patients témoins (ayant au moins un INR en dehors de la plage cible) a montré que les patients avec un contrôle stable de l'INR avaient un risque significativement plus faible de saignement (2,1 % contre 4,1 % ; $P < 0,05$) et de complications thromboemboliques (0,2 % contre 1,3 % ; $P < 0,05$). [125]

Ainsi, La qualité de l'anticoagulation, exprimée par le temps passé dans la plage thérapeutique (TTR), est une autre variable importante influençant le risque de complications hémorragiques chez les patients sous AVK.

Le TTR est défini par la durée pendant laquelle les valeurs de l'INR du patient se trouvent dans la plage thérapeutique souhaitée. Le TTR est calculé par la méthodologie d'interpolation linéaire de Rosendaal qui suppose une relation linéaire entre deux valeurs d'INR et permet au chercheur d'attribuer une valeur d'INR spécifique à chaque jour pour chaque patient [126].

Selon la valeur du TTR, le contrôle des patients a été divisé en trois catégories :

- Un bon contrôle est défini par un taux de TTR supérieur à 70 %.
- Un contrôle intermédiaire est défini par un taux de TTR compris entre 50 % et 70 %.
- Un mauvais contrôle est défini par un taux de TTR inférieur à 50 %. [126].

Ainsi, dans notre exemple précédent, le TTR calculé selon la méthode de Rosendaal est de 61,53 %, indiquant un contrôle modéré du traitement anticoagulant pour ce patient. Cependant, Il n'a pas pu être étudié pour le reste des patients de notre série, vu la nécessité de disposer de plusieurs contrôles INR antérieurs pour chaque patient, ce qui n'était pas disponible durant cette étude en raison de son caractère rétrospectif.

D'autre part, une relation forte entre le TTR et les saignements, ainsi que les complications thromboemboliques, a été régulièrement rapportée dans différentes populations de patients et pour différentes plages d'intensité. Une étude de HD White et al ont montré cette association : Les taux d'hémorragies majeures et de mortalité ont été significativement plus élevés chez les patients ayant un TTR < 60 % (respectivement 3,85 % et 4,20 %) par rapport à ceux ayant un TTR > 75 % (respectivement 1,58 % et 1,69 %) [127].

Afin d'améliorer la qualité du suivi, Rubboli A et al ont proposé, dans leur travail, qu'en plus des mesures générales telles que l'information et l'éducation des patients, ainsi que l'utilisation de dérivés de la coumarine à demi-vie prolongée, comme la warfarine, un meilleur contrôle de l'anticoagulation pourrait être atteint en assurant une surveillance du traitement dans des services spécialisés en coagulation ou en permettant aux patients de gérer leur suivi eux-mêmes [92].

10. Les autres facteurs de risque : [128].

Une étude réalisée en 2010 sur 216 patients traités par les AVK et admis aux urgences pour des événements iatrogènes médicamenteux hémorragiques a révélé d'autres facteurs susceptibles de favoriser la survenue d'hémorragies, notamment :

- Une prescription sans respect des antécédents du patient, ou la présence de plusieurs interactions au sein d'une même ordonnance.
- La non-intervention du pharmacien : étant un dispensateur de médicaments, il devrait non seulement délivrer des conseils pharmaceutiques, valider l'ordonnance, mais également analyser et organiser avec le patient des pratiques journalières intégrant de façon optimale la prise de ses médicaments.

Il pourrait aussi intervenir sur le comportement du patient vis-à-vis de son traitement afin d'améliorer son observance

- Le suivi insuffisant du médecin.
- Une modification fréquente de la dose d'AVK.
- Une surveillance biologique insuffisante (moins d'une fois par mois).
- Une mauvaise observance du patient et plan de prise aléatoire.

Dans ce sens, l'étude ENEIS a montré que le tiers des événements indésirables graves liés aux médicaments implique un anticoagulant, dont 19 % des cas sont directement attribués aux facteurs précédemment cités.

Les professionnels de santé ont donc ici un rôle important à jouer dans la prévention des complications hémorragiques chez les patients traités par les anticoagulants.

III. Manifestations hémorragiques :

1. La Classification (saignements majeurs ou mineurs) :

L'évaluation de la gravité des hémorragies liées à l'anticoagulation orale n'est pas uniformément définie à l'échelle internationale. Bien que la majorité des auteurs s'accordent à classer les hémorragies en trois catégories – fatales, majeures et mineures – il n'existe pas de consensus sur les critères précis de définition d'une hémorragie majeure [129].

Cette non-conformité concernant la classification des saignements contribue à la grande variabilité des taux des différentes catégories hémorragiques observée dans la littérature. De plus, certains auteurs utilisent leurs propres critères, souvent subjectifs et difficiles à reproduire, ce qui accentue cette hétérogénéité. [129]

Dans notre travail, nous avons adopté la classification de la gravité des accidents hémorragiques proposée par la HAS en 2008. Selon cette classification, une hémorragie est considérée comme grave ou potentiellement grave lorsqu'au moins l'un des critères suivants est présent : [44]

- 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 ou endoscopie.
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intracrânienne, intraoculaire, hemothorax, hématome musculaire profond, hémorragie digestive aiguë...).

Si aucun de ces critères n'est présent, l'hémorragie est qualifiée de non grave [44].

Dans notre série, 72 % des hémorragies étaient classées comme graves selon cette classification, réparties comme suit :

- 66 % des cas étaient sous AVK (19 cas)
- 34 % des cas prenaient des AOD (10 cas)

Dans une étude prospective réalisée sur des cohortes italienne et allemande, C. Becattini et al ont constaté un taux élevé d'accidents hémorragiques graves, atteignant environ 83 % des cas. Parmi ces événements, 76 % (soit 615 patients) étaient associés aux AVK, tandis que 24 % (soit 191 patients) étaient attribués aux AOD [116].

En France, l'étude de A. Clémencot et al a révélé qu'environ 53 % des accidents hémorragiques étaient considérés comme graves, dont 59 % (soit 35 cas) étaient liés aux AVK et 41 % (soit 24 cas) aux AOD [98].

La gravité des hémorragies était similaire entre les deux groupes, avec 70,3 % dans le groupe AVK contre 76,9 % dans le groupe AOD ($p = 0,72$). Cependant, la petite taille de notre échantillon pourrait influencer les résultats statistiques. En revanche, la prévalence globale des accidents hémorragiques graves était significativement plus élevée chez les patients sous AVK (8,52 %) par rapport à ceux sous AOD (3,36 %), avec une différence statistiquement significative ($p = 0,019$).

2. La localisation :

Les hémorragies peuvent survenir dans différentes localisations, mais celles d'origine digestive sont les plus fréquemment rapportées dans la littérature. Nos résultats confirment cette tendance, avec 30 % des patients présentant une hémorragie digestive.

De plus, plusieurs études ont montré que ces hémorragies sont les plus courantes chez les patients sous anticoagulants oraux. Par exemple, l'étude de CB Granger et al indique que 31 % des complications hémorragiques sont d'origine digestive [130]. Une autre étude rapporte un taux encore plus élevé, atteignant 43,6 % [89].

En deuxième position figurent les hémorragies intracrâniennes avec un taux de 20 %. Or certaines études les identifient comme la première localisation [88–91–116]. Leur gravité est unanimement reconnue dans les études, car elles sont responsables du plus grand nombre de décès et de la majorité des séquelles fonctionnelles chez les patients sous anticoagulants [89].

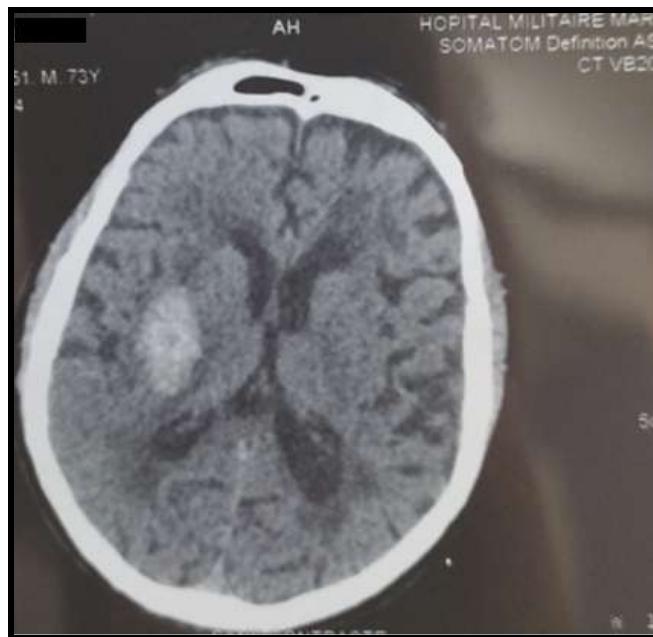


Figure n ° 53 : TDM cérébrale en faveur d'AVC H capsulo lenticulaire droit

En plus des deux localisations gastro-intestinale et neurologique, nous avons recensé les cas suivants :

- 15 % des hémorragies provenaient de l'arbre urinaire.
- 12,5 % des patients ont présenté un saignement sous forme d'hématome, incluant : hématome pariétal en regard de l'HCG (1 cas), hématome péri-rénal (1 cas), hémopéritoine (1 cas) et hématome du psoas (2 cas).
- Les autres localisations, telles que l'épistaxis, l'hémoptysie, la gingivorragie et la métrorragie, représentaient 22.5 % des cas.



Figure n °54: TDM abdomino-pelvienne montrant un hématome du psoas droit

Les hémorragies gastro-intestinales étaient les plus fréquentes dans le groupe AVK (29.6 %), suivies des hémorragies cérébrales (22.2 %) et des hématuries (14.8 %).

Dans le groupe AOD, les hémorragies digestives représentaient 30.7 % des cas. Les hémorragies intracrâniennes, les hématuries et les mètrorragies occupaient la deuxième place, avec 15.3 % chacune.

Toutefois, les différences observées quant à la localisation du saignement n'étaient pas statistiquement significatives ($p > 0,05$) entre les deux groupes .

Tableau XXXVII : Les localisations les plus fréquentes selon les études :

| Auteurs | Pays | Année | Taille de l'échantillon | Localisation les plus fréquentes |
|---|---------------------|------------------|-------------------------|---|
| L. Green et al [88] | Royaume-Uni | 2013–2016 | 2 192 | Hémorragie intracrânienne :44% Hémorragie digestive : 32% Musculaire : 10 % |
| CB Granger et al (ARISTOTLE study) [130] | 39 pays | 2006 – 2011 | 18 140 | Hémorragie digestive : 31% Hémorragie cérébrale : 22 % Tissus mous : 10 % |
| V.B González et al [89] | Espagne | 2014 | 5783 | Hémorragie digestive : 43.6 % Hémorragie cérébrale : 30.5 % H. génito urinaire : 14.5 % |
| C.Becattini et al [116] | Italie Allemagne | 2013–2015 | 806 | Hémorragie cérébrale : 44 % Hémorragie digestive : 30 % Musculaire : 10 % |
| E. Lindhoff-Last [91] | Allemagne | 2014–2018 | 193 | H intracrânienne / intra spinale :56.5 % Hémorragie digestive : 25.9 % Intramusculaire : 2.1% Rétropéritoniale : 2.1 % |
| Notre étude | Maroc | 2021–2024 | 40 | Hémorragie digestive : 30% Hémorragie cérébrale : 20% Hématuries : 15% |

3. Le risque de saignement gastro-intestinal et de l'hémorragie intracrânienne selon le type d'anticoagulant :

D'après les résultats de notre étude, aucune différence n'a été observée entre les patients traités par AVK et ceux sous AOD en termes de risque d'hémorragie digestive (29.6 % vs 30.7 % respectivement, $p = 1$) et cérébrale (22.2 % vs 15.3 % respectivement, $p = 0,69$). Cette absence de différence est principalement due à la taille réduite de l'échantillon, rendant difficile l'obtention d'une signification statistique, malgré une tendance apparente.

En revanche, plusieurs études ont démontré que le risque d'hémorragies intracrâniennes est plus élevé chez les patients traités par les AVK, tandis que les AOD sont associés à un risque accru d'hémorragies digestives, en effet :

L'étude **RELY** a comparé le dabigatran à la dose de 110 mg 2/j ou 150 mg 2/j à la warfarine, le risque d'hémorragies majeures était moins important sous dabigatran faible dose que sous warfarine, alors que le risque d'hémorragies intracrâniennes et fatales était également plus faible sous dabigatran quelle que soit la dose que sous warfarine. Le taux d'hémorragies gastro-intestinales était néanmoins plus important sous dabigatran forte dose que sous warfarine (1,51 % vs 1,02 %). [131]

L'étude **ROCKET** a comparé le rivaroxaban 20 mg/j ou 15 mg / j chez les sujets ayant une clairance de la créatinine entre 30 et 49 mL/min à la warfarine. Le taux d'hémorragies majeures était similaire dans les 2 groupes mais le taux d'hémorragies intracrâniennes et fatales était moins important sous rivaroxaban que sous warfarine. Néanmoins le taux d'hémorragies gastro-intestinales était plus important sous rivaroxaban que sous warfarine (3,2 % versus 2,2 % ; $p = 0,001$). [132]

L'étude **ARISTOTLE** a comparé l'apixaban 5 mg 2/j ou 2,5 mg 2/j chez les sujets ayant au moins 2 des critères suivants : (âge 80 ans, poids 60 kg, créatininémie 133 mmol/L) à la warfarine. Le taux d'hémorragies majeures (y compris les hémorragies intracrâniennes, fatales ou gastro-intestinales) et le taux de mortalité toutes causes étaient moins importants sous apixaban comparé à la warfarine. [130]

Dans l'étude **ENGAGE AF-TIMI 48 s**, le taux d'hémorragies majeures y compris les hémorragies intracrâniennes et le taux de mortalité d'origine cardiovasculaire étaient moins importants sous edoxaban quelle que soit la dose comparée à la warfarine (2,71 et 2,74 % versus 3,17 ; p < 0,05). Néanmoins il existait une tendance à une augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale sous edoxaban forte dose (1,51 % versus 1,23 % ; p = 0,03). [133]

IV. Prise en charge :

1. Les modalités thérapeutiques :

En général, la gestion de l'événement hémorragique a été plus agressive dans le groupe AVK par rapport au groupe AOD :

Environ 40.7 % des patients du groupe AVK (11 cas) ont reçu des culots érythrocytaires (3.36 CG en moyenne) contre 38.4 % (3.80 CG en moyenne) des patients du groupe AOD (5cas). Aucun patient n'a toutefois bénéficié d'une transfusion de plaquettes ou de plasma frais congelé.

Par ailleurs, les différents moyens thérapeutiques permettant de corriger l'anticoagulation étaient considérés comme des antidotes :

La vitamine K de synthèse (Konakion) est l'antidote spécifique des AVK alors que les AOD n'en avaient pas pendant la période étudiée. Ainsi, l'utilisation d'un antidote était significativement plus élevée dans le groupe AVK (26 %), tandis qu'aucun patient sous AOD n'en a reçu.

En effet, jusqu'à récemment, l'absence d'antidote disponible pour réverser l'effet des AOD était un point faible de ces médicaments. La recherche à ce sujet s'est développée ces dernières années et après avoir été évalué au niveau de sa sécurité et de son efficacité, un antidote (idarucizumab, Praxbind®), pour la dabigatran a été approuvé par la FDA (la Food and Drug Administration) et mis sur le marché en octobre 2015. D'autres antidotes font l'objet d'essais cliniques en phase III comme l'andexanet pour les inhibiteurs du facteur Xa ainsi que le ciraparantag pour les inhibiteurs du facteurs IIa, Xa et de toutes les héparines. [51]

En absence d'un antidote disponible, d'autres agents hémostatiques généraux et non spécifiques (CCP, CCPA) existent mais leur efficacité n'a pas clairement pu être démontrée pour cette indication, même s'ils permettent de soutenir l'hémostase [51].

Ainsi, en cas d'hémorragie majeure sous AOD, compte tenu des incertitudes sur l'efficacité des traitements visant à rétablir une hémostase normale, les recommandations actuelles préconisent les traitements locaux d'hémostase, geste chirurgical ou endoscopique, lorsque cela est possible. [71]

Dans les deux groupes, pour arrêter le saignement le recours à une intervention d'hémostase était nécessaire chez 18.5 % (5 cas) des patients sous AVK contre 15.3 % (2 cas) chez les patients sous AOD.

2. La reprise du traitement anticoagulant :

Après stabilisation du patient, la réintroduction de l'anticoagulant oral doit être discutée au cas par cas. Elle va notamment dépendre du risque de récidive en cas de reprise du traitement et du risque thrombotique qui a amené à la prescription initiale de l'anticoagulant. Il est important de rappeler que le risque thromboembolique est plus important dans la période immédiate post-hémorragie et surtout en cas d'inversion de l'anticoagulant oral [134].

Dans notre série, le médicament anticoagulant a été repris à la sortie dans 92.3 % des cas du groupe AOD, alors que dans le groupe AVK, 11.1 % des patients ont eu un arrêt du médicament ou un passage à un traitement par AOD. Les AOD semblent donc être préférables aux AVK chez les patients à risque de saignement.

Il convient peut-être de considérer cela comme une réaction de prudence, incitant les prescripteurs à recourir à des médicaments plus faciles à surveiller et plus sûrs.

Cependant, le risque lié à ce changement est peu connu. Une étude française «_NACORA-Switch » (Etude Nouveaux AntiCOagulants et Risques Associés-Switch) réalisée par l'ANSM a comparé , chez les individus nécessitant une anticoagulation pour une FANV ou une MTEV, le risque d'hémorragie majeure entre les individus qui changent de traitement anticoagulant (AVK vers AOD) (groupe « switch ») et ceux qui restent sous AVK (groupe « non-switch ») dans les conditions réelles d'utilisation de ces médicaments. [135].

Le risque d'AVC I/ES, d>IDM et d'événements « composites » (hémorragie, AVC I/ES, IDM et décès) est également étudié. [135].

L'étude a montré qu'après 4 mois de suivi, il n'y avait pas d'augmentation du risque d'hémorragies sévères chez ceux qui sont passés aux AOD par rapport à ceux qui restent sous AVK, également Il n'y avait pas non plus d'augmentation du risque d'AVC I/ES, d>IDM ou d'autres événements graves. [135].

Cependant, il sera important de mettre en place des études de surveillance des risques liés à l'utilisation des AOD, puisque ces résultats viennent d'un suivi à court terme et concernent une substitution par seulement deux AOD : le rivaroxaban et le dabigatran.

V. Evolution:

1. La comparaison de nos données sur l'évolution avec celles de la littérature :

Dans notre étude, nous avons constaté une évolution favorable dans 92,5 % des cas, avec une durée moyenne d'hospitalisation de 8,44 jours.

Il convient de noter que certaines études ont rapporté une durée d'hospitalisation plus courte que celle observée dans notre étude, avoisinant les 7 jours [88–89]. À l'inverse, d'autres ont rapporté une durée légèrement plus longue, avec une moyenne de 11 jours [109–116].

La durée de séjour était plus longue dans le groupe AVK (9,62 jours) par rapport aux patients traités par les AOD (6,08 jours) ($p= 0.034$), ceci peut être lié au fait que les patients du groupe AVK nécessitent une prise en charge plus complexe, ou que les hémorragies sous AOD sont moins graves ou encore que le traitement de l'hémorragie dans ce groupe soit moins complexe. En effet, malgré l'existence d'un antidote, l'effet anticoagulant de certains AVK dure plus longtemps que celui des AOD.

Dans notre étude, l'évolution a été marquée par la survenue de 3 décès, soit un taux de mortalité de 7,5 %. Ce résultat est comparable à celui observé dans le travail de M. Baumberger (7,69 %) [109]. Cependant, d'autres études ont révélé des taux de mortalité plus élevés. [88–89–116–91].

Cette variabilité peut être attribuée à plusieurs facteurs, notamment les caractéristiques des patients, la gravité des affections sous-jacentes, la qualité de la prise en charge et la taille des échantillons.

Tableau XXXVIII : La durée d'hospitalisation moyenne et l'évolution selon les études :

| Auteurs | Pays | Année | Taille de l'échantillon | Durée moyenne d'hospitalisation | Evolution défavorable (décès) |
|-----------------------------|---------------------|------------------|-------------------------|--|--------------------------------|
| V.B González et al [89] | Espagne | 2014 | 5783 | 7.7 jours | 10,8 %. |
| C.Becattini et al [116] | Italie Allemagne | 2013–2015 | 806 | AVK= 12 j AOD = 11 j | 16 %. |
| M Bamberger [109] | Suisse | 2012–2015 | 65 | 10 .7 jours AVK = 11.3 jr AOD = 10.2 jr | 7.69 % |
| L. Green et al [88] | Royaume-Uni | 2013–2016 | 2 192 | 7 jours AVK = 7 jr AOD = 6 jr | 21 %. |
| E. Lindhoff-Last et al [91] | Allemagne | 2020 | 193 | --- | 13 % |
| Notre étude | Maroc | 2021–2024 | 40 | 8.44 jours AVK =9 .62jr AOD = 6.08 jr | 7.5 % |

2. Le risque de décès selon le type d'anticoagulants :

Les patients décédés au cours de cette étude étaient au nombre d'un dans le groupe AOD et de deux dans le groupe AVK, soit respectivement 7.6 % et 7.4 % ($p = 1$). Les patients décédés avaient tous présenté une hémorragie grave.

Ces taux demeurent relativement plus faibles que ceux rapportés dans certaines études, qui ont noté une tendance à l'évolution fatale dans le groupe des AVK par rapport aux AOD. En effet :

- Xu et al. (Étude de cohorte rétrospective réalisée dans cinq hôpitaux de l'Ontario, Canada, de 2010 à 2015) ont observé une mortalité plus faible après des événements hémorragiques chez les patients traités par AOD (9,8 %) par rapport à ceux sous AVK (15,2 %). [136]
- En Allemagne, la mortalité liée aux hémorragies était plus élevée dans le groupe AVK (15,5 %) comparé au groupe AOD (4,2 %). [91]
- Une étude prospective multicentrique menée en Italie par C Becattini et al. a également montré des taux de mortalité plus élevés chez les patients traités par AVK (18 %) par rapport à ceux traités par AOD (9 %). [116]
- En France, une étude a révélé un taux de mortalité de 14 % dans le groupe des AVK et de 8 % dans le groupe des AOD. [98]

Cependant, une étude réalisée en Suisse par M. Baumberger a montré que la proportion de décès était plus élevée dans le groupe AOD (13,3 %) contre 6 % dans le groupe AVK. [109]

Tableau XXXIX : Le taux de mortalité selon l'anticoagulant oral selon les études :

| Auteurs | Pays | Année | Taille de l'échantillon | Taux de mortalité | |
|------------------------------|---------------------|------------------|-------------------------|-------------------|--------------|
| | | | | AVK | AOD |
| Y. Xu et al [136] | Canada | 2010–2015 | 2002 | 15 .2 % | 9.8 % |
| E. Lindhoff-Last et al [91] | Allemagne | 2020 | 193 | 15.5 % | 4.2 % |
| C. Becattini et al [116] | Italie Allemagne | 2013–2015 | 806 | 18 % | 9 % |
| A. Clémenc ,ot et al [98] | France | 2013 – 2014 | 111 | 14 % | 8 % |
| M. Baumberger [109] | Suisse | 2012–2015 | 65 | 6 % | 13.3 % |
| Notre étude | Maroc | 2021–2024 | 40 | 7.4 % | 7.6 % |

En terme d'évolution fatale ou de décès, une **méta-analyse** reprenant les données de 4 études (**RELY** , **ROCKET** , **ARISTOTLE** , **ENGAGE AF-TIMI 48 s**) a été récemment publiée. Elle confirme la réduction relative de 19 % du risque d'AVC ou d'embolies systémiques, de 14 % du risque d'hémorragies majeures, de 52 % du risque d'hémorragie intracrânienne, de 10 % du risque de décès toutes causes sous AOD (sauf dabigatran faible dose et edoxaban faible dose) comparé à la warfarine. Elle confirme également l'excès de risque de 25 % (IC-95 % : 1,01–1,55) d'hémorragie gastro-intestinale sous AOD comparé à la warfarine. [137]

En somme, les AOD ont montré qu'ils étaient non inférieurs (dabigatran faible dose, rivaroxaban, edoxaban) ou supérieurs (dabigatran forte dose, apixaban) à la warfarine en termes de réduction du risque d'AVC ou d'embolies systémiques chez des sujets présentant une FANV. [137]

Le taux d'hémorragies majeures observé sous AOD était similaire (dabigatran forte dose, rivaroxaban et edoxaban) ou inférieur (dabigatran faible dose et apixaban) au taux observé sous warfarine mais le taux d'hémorragies fatales et intracrâniennes était inférieur sous AOD, quelle que soit la molécule. [137]

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'edoxaban forte dose sont plus souvent responsables d'hémorragies gastro-intestinales. [137]

Le dabigatran forte dose et l'edoxaban ont montré qu'ils réduisaient le risque de mortalité d'origine vasculaire comparé à la warfarine. L'apixaban et l'edoxaban faible dose sont les seules molécules à être associées une réduction de la mortalité toutes causes comparées à la warfarine. [137]

VI. Prévention des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux : [138]

Avant tout, un anticoagulant oral ne doit être prescrit que pour les indications validées, après évaluation individuelle du rapport bénéfices/risques. Il est nécessaire également d'évaluer et de prendre en compte le contexte médico-social, l'âge, les comorbidités et les fonctions cognitives du patient. Toutes ces précautions tiennent aux contraintes et aux risques liés à ce traitement. Tout en adoptant une approche personnalisée

Ainsi, les patients et/ou leurs familles qui sont renvoyés à domicile avec un anticoagulant doivent recevoir des informations verbales et écrites sur leur médicament. Ils doivent aussi avoir la possibilité de discuter leur traitement avec un professionnel de santé.

Les informations et l'éducation destinées aux patients, et aux familles doivent couvrir les points suivants :

- **Le nom du traitement anticoagulant :**

Le patient doit être informé à la fois du nom générique, et du nom commercial.

- **L'indication et fonctionnement :**

Il faut fournir une description simple de leur mode d'action dans la réduction du risque thromboembolique, ainsi que la raison spécifique (indication) pour laquelle ce médicament leur a été prescrit.

- **La prise du traitement :**

Le patient doit recevoir des conseils clairs sur la posologie et sur la façon de prendre son traitement en toute sécurité. Il est important de lui expliquer qu'il ne faut pas oublier une dose et de lui indiquer ce qu'il doit faire s'il manque une prise.

- **Les interactions médicamenteuses et alimentaires :**

Les AVK : la gestion des doses des AVK est délicate à cause de leur variabilité d'efficacité. L'ajustement se fait en fonction de l'INR et de nombreux autres facteurs, comme les habitudes alimentaires et les interactions médicamenteuses.

Les AOD : les doses des AOD sont généralement plus stables, mais elles peuvent nécessiter des ajustements en fonction de l'âge, de l'insuffisance rénale ou des interactions médicamenteuses, bien que cela soit moins fréquent que pour les AVK.

Donc, les patients doivent consulter leur médecin traitant ou leur pharmacien avant de commencer tout médicament.

- **La durée prévue du traitement :**

La durée du traitement dépendra de l'indication et des facteurs de risque individuels du patient.

Il est important que le patient ne cesse pas de prendre son traitement, sauf sur avis de son médecin traitant. La durée prévue du traitement doit être communiquée au patient.

- **Le suivi du traitement anticoagulant :**

Les AOD n'ont pas besoin de tests réguliers pour évaluer leur effet sur la coagulation, contrairement aux AVK. Cependant, d'autres examens, notamment pour surveiller la fonction rénale, sont nécessaires. Si la fonction rénale est altérée, il peut être nécessaire d'ajuster la dose d'AOD.

Pour les patients sous AVK, l'INR sert à déterminer et à ajuster la dose appropriée pour une anticoagulation optimale. Il doit être contrôlé au moins une fois par mois, avec des tests plus fréquents au début du traitement ou en cas de risque de modification.

Une bonne coordination des soins entre médecin traitant, spécialiste, et biologiste est indispensable. Le biologiste doit connaître l'indication afin de prévenir rapidement le médecin et le patient lors de résultats en dehors de la zone cible.

Il est également essentiel que le patient ait des consultations régulières avec son médecin afin de suivre son état de santé et de repérer d'éventuels effets secondaires.

- **Que faire en cas de saignement ?**

Les patients doivent recevoir des informations sur le saignement et ce qu'il faut faire en cas de saignement. Cela comprend :

- Les signes et symptômes de saignement à surveiller, y compris ceux qui peuvent être indicatifs de saignements plus graves, comme une hématurie des rectorragies des ecchymoses inexpliquées qui s'agrandissent sans raison apparente.
- Que faire en cas de saignement, y compris se rendre au service des urgences le plus proche si le saignement est sévère.

Il est essentiel d'encourager les patients à prendre des précautions pour éviter les chutes ou les blessures, car cela peut augmenter les risques de saignement.

- **L'information des professionnels de santé sur la prise d'un traitement anticoagulant avant toute procédure chirurgicale, médicale ou dentaire :**

Les patients doivent informer leur professionnel de santé qu'ils prennent un traitement anticoagulant bien avant toute procédure chirurgicale, médicale ou dentaire planifiée, car le risque de saignement peut être augmenté.

Pour les procédures peu invasives, le patient peut continuer à prendre son traitement. D'autres procédures peuvent nécessiter l'arrêt temporaire du traitement. Dans ce cas, le professionnel de santé doit conseiller au patient ce qu'il doit faire.

Les patients sous AOD ou AVK devraient envisager de porter une carte d'alerte ou un identifiant médical, particulièrement utile en cas d'urgence. De plus, il est conseillé de tenir à jour une liste complète de tous les médicaments pris, afin de prévenir toute interaction médicamenteuse et de faciliter le suivi médical.

Un carnet d'information et de suivi doit être remis au patient. Le carnet remis au patient lui permet de garder trace des informations sur le traitement et son suivi.

VII. Recommandations :

Face à l'ampleur croissante des accidents hémorragiques liés aux anticoagulants oraux, il est essentiel de mettre en place des stratégies efficaces pour les prévenir et mieux les gérer. Voici quelques recommandations pour réduire la prévalence de ces complications, tout en favorisant une collaboration étroite entre les différents acteurs concernés.

1. Optimisation de la prescription des anticoagulants :

- Évaluer rigoureusement l'indication de l'anticoagulation et choisir la molécule la plus adaptée selon le profil du patient (contexte médico-social, âge, fonctions cognitives, poids, comorbidités et antécédents d'accidents hémorragiques).
- Privilégier les AOD lorsque cela est possible, car ils offrent un profil de sécurité amélioré par rapport aux AVK.
- Opter pour les AVK en cas de contre-indications aux AOD (insuffisance rénale sévère, valve mécanique, syndrome des anti phospholipides).
- Adapter les doses en tenant compte de la fonction rénale, de l'âge, du poids et des interactions médicamenteuses.

2. Éducation des patients :

- Mettre en place des programmes d'éducation destinés aux patients sous anticoagulants oraux afin de les informer sur leur traitement, les interactions, les risques associés et les signes d'accidents hémorragiques.
- Ces initiatives peuvent inclure la distribution de brochures explicatives, l'organisation de sessions d'information lors des consultations et l'utilisation de supports audiovisuels pour renforcer la compréhension et l'adhésion au traitement.

3. Suivi régulier et surveillance :

- Instaurer un suivi régulier des patients, intégrant des contrôles de la coagulation sanguine et une évaluation des effets secondaires.
- Cela inclut la planification de consultations périodiques avec des professionnels de santé et l'utilisation de systèmes de rappel pour s'assurer que les patients respectent leurs consultations.

4. Renforcement de la communication et de la collaboration interdisciplinaire :

Favoriser la collaboration entre les différents professionnels de santé (cardiologues, biologistes, pharmaciens) afin d'assurer une prise en charge optimale des patients sous anticoagulants. Il est recommandé d'organiser des réunions d'équipe régulières et de faciliter les échanges d'informations sur les patients concernés.

5. Formation continue du personnel médical :

Organiser des sessions de formation régulières pour le personnel médical sur les anticoagulants oraux, leurs indications, effets secondaires, et les meilleures pratiques de suivi des patients. Cela peut inclure des ateliers pratiques, des séminaires, et la distribution de ressources éducatives.

6. Utilisation de protocoles de gestion des risques :

Développer et mettre en œuvre des protocoles de gestion des risques pour les patients sous anticoagulants, et former le personnel de santé à leur application et s'assurer qu'ils restent facilement accessibles.

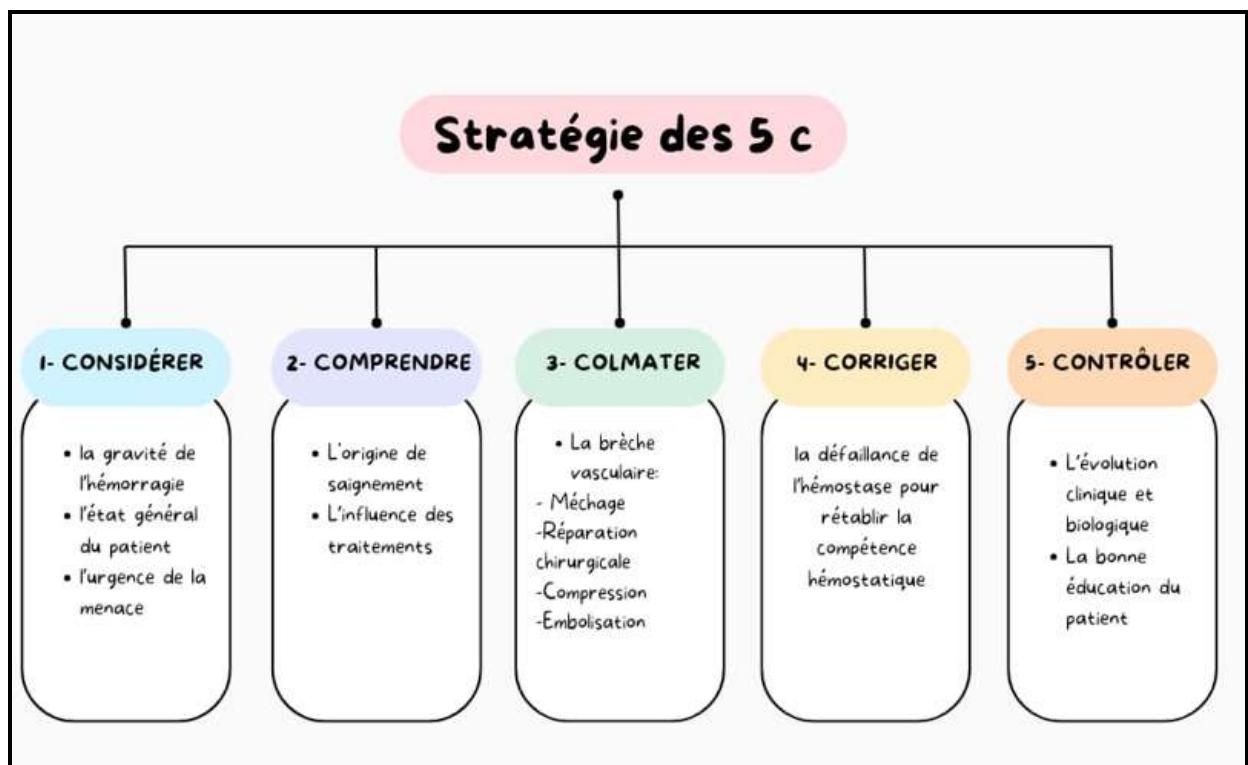


Figure n°55 : Traitement d'une hémorragie sous anticoagulant « Stratégie des 5C »

7. Accès aux agents de réversion :

- Assurer la disponibilité et l'accès rapide aux agents de réversion en cas d'accident hémorragique majeur surtout pour les AOD.
- Former les équipes médicales à l'utilisation de ces agents et établir des protocoles clairs pour leur administration.

8. Recherche et suivi épidémiologique :

- Encourager la recherche continue sur les accidents hémorragiques associés aux anticoagulants oraux afin de mieux comprendre leur prévalence et les facteurs de risque.
- Il est également essentiel de mettre en place des bases de données et des études de cohorte pour recueillir des informations détaillées sur ces événements.



Conclusion



Les anticoagulants oraux, qu'il s'agisse des AVK ou des AOD, occupent une place centrale dans la prévention des événements thromboemboliques. Cependant, leur utilisation expose à un risque non négligeable d'accidents hémorragiques, dont la gravité varie selon plusieurs facteurs, notamment l'âge, les comorbidités, l'observance thérapeutique et les interactions médicamenteuses.

Dans notre étude, nous avons constaté une prévalence significative des complications hémorragiques, avec une fréquence plus élevée chez les patients sous AVK comparés aux AOD, bien que les hémorragies majeures puissent survenir avec les deux classes thérapeutiques. Ces résultats soulignent l'importance d'une surveillance rigoureuse, d'une éducation thérapeutique adaptée aux patients et d'une optimisation des protocoles de prescription afin de minimiser le risque hémorragique.

L'amélioration des stratégies de gestion des accidents hémorragiques, notamment avec des agents réversibles spécifiques aux AOD et une évaluation individualisée du rapport bénéfice-risque, reste essentielle pour assurer une prise en charge optimale des patients sous anticoagulants.



Annexes



Annexe n° 1 : La fiche d'exploitation :

I. Identité :

⇒ Nom et prénom :

– Age : ans

– Sexe : M F

⇒ Couverture sociale : Numéro du dossier (BE) :

– Date d'entrée

– Date de sortie

II. Antécédents :

⇒ Facteurs de risque cardiovasculaires :

– Diabète : Oui Non

Ancienneté :..... Complication :.....

– HTA : Oui Non

– Dyslipidémie : Oui Type : Non

– Sédentarité : Oui Non

– Tabagisme : Oui Non PA :

– Hérédité coronaire : Oui Non

– Surcharge pondérale : Oui Non

⇒ Facteurs prédictifs du risque hémorragique :

- Capacités cognitives :
- Accidents hémorragiques antérieurs: Oui (nombre :...type : ...) Non
- Prise médicamenteuse :
- Trouble d'hémostase : Oui Type : Non
- Anémie : Oui Non
- AVC : Oui Type : I H..... Non
- Hémorragie digestive : Oui Non
- Chirurgie : Oui Type : Non
- Insuffisance rénale chronique : oui Non
- Insuffisance hépatique : oui Non
- Maladie systémique ou inflammatoire chronique : oui Non
- Pathologie tumorale : Oui Type : Non

Autres :

III. Indication de l'anticoagulation :

- ACFA
- Valvulopathie Type :
- Remplacement valvulaire Type :
- Cardiopathie ischémique
- Cardiomyopathie dilatée
- CMH

- MTEV

IV. Type d'anticoagulant :

- AVK
- AOD : Apixaban Rivaroxaban Dabigatran

V. Posologie :

VI. Ancienneté du traitement :

VII. Traitements associés :

VIII. Complications hémorragiques :

- Lésion prédisposante : Oui Type : Non
- Type d'hémorragie :
- Gravité :

IX. Examen physique à l'admission :

- TA : -FC : IMC -Bruit du cœur :
- Signes d'insuffisance cardiaque: Oui Non
- Souffle : Oui Type : Non
- Examen vasculaire :

X. ECG :

- RRS ACFA BB Troubles de repolarisation
- Autres :

XI. ETT:

- VG: VD:
- OG:..... OD
- FE: PRVG:.....
- AORTE : VCI:
- PERICARDE: HTP:.....

XII. Bilan biologique :

⇒ **Bilan d'hémostase**

- NFS: Hb:..... plq: Hte.....
- Groupage :
- INR: dans les marges surdosage sous-dosage Intervalle entre les mesures
- TP : dans les marges surdosage sous-dosage Intervalle entre les mesures
- TCA : dans la marge surdosage sous-dosage Intervalle entre les mesures
- Fibrinogène :

⇒ **Bilan de retentissent :**

- Bilan rénal: urée : Créatinine : DFG:.....
- Bilan hépatique : ASAT ALAT

⇒ Bilan étiologique :

- Marqueurs tumoraux
 - Sérologies :
 - Autres

XIII. Autres examens complémentaires :

XIV. Causes de l'accident hémorragique :

- | | | |
|---|------------------------------|--|
| - Mauvaise observance thérapeutique : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - Erreur de prescription par le médecin : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - Interactions médicamenteuses : | Oui <input type="checkbox"/> | Type : ... <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| - Interactions alimentaires: | Oui <input type="checkbox"/> | Type... <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| - Comorbidités : | Oui <input type="checkbox"/> | Type..... <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |
| - contre-indications respectées : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - Lésion organique: | Oui <input type="checkbox"/> | Type... <input type="checkbox"/> Non : <input type="checkbox"/> |

XV. Prise en charge

⇒ Sévérité du saignement :

- Majeur
 - Mineur

⇒ Geste d'hémostase :

⇒ **Chirurgie** : Oui Non □

⇒ Arrêt des anticoagulants :

⇒ Transfusion :

- Culots globulaires :
 - PFC □

⇒ Administration de :

- Vit K □
 - PPS□
 - Idarucizuma□

⇒ Autres :

XVI. Evolution des patients :

- Décès : Oui Non
 - Garder le même anticoagulant avec ajustement de la posologie :
 - Changer vers un autre anticoagulant :

Annexe n°2 : Les principales caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AVK disponibles en France. [1]

| | Ruindione | Warfarine | Acénocoumarol |
|-------------------------|--|--|--|
| Paramètres PK | Absorption Biodisponibilité Tmax | Rapide | Rapide Importante (60 %) 2-3h |
| | Variabilité Intra/interindividuelle | Importante | Importante |
| | Distribution Volume distribution (Nd) Liaison protéines plasmatiques Passage placenta/lait maternel | Forte (97 %) Formes liées inactives Oui | Forte (97 %) Formes liées inactives Oui |
| | Métabolisme | Forme libre uniquement | Forme libre uniquement |
| | Principales voies | Induction enzymatique | CYP450 2C9 CYP1A2 CYP2C19 |
| | Métabolites | Inactifs | Inactifs |
| | Interactions médicamenteuses d'origine métabolique | NOMBREUSES | NOMBREUSES |
| | Élimination | Rénale Directe ou après métabolisation | 60 % rénale – 29 % fécale Surtout après métabolisation |
| Paramètres PD | t _{1/2} et t _{1/2α} | 3lh | 35-45h |
| | Principaux facteurs d'augmentation de l'exposition | Sujets âgés Insuffisance rénale | Sujets âgés Insuffisance rénale |
| | Activité anticoagulante | Indirecte Action sur la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S) | |
| | Délai d'action | 36-72h | |
| | Durée d'action | 3-4 jours | 4 jours |
| Surveillance biologique | INR | | |
| | Principaux facteurs perturbant l'équilibre de l'INR | Sujet âgé Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Poids < 50 kg Événement pathologique intercurrent, épisode infectieux aigu Hypoprotidémie Polypathologie Alimentation riche en vitamine K Médicaments/Plantes agissant sur le métabolisme hépatique | |

Annexe n°3 : Les interactions médicamenteuses avec les AVK. [1].

| Substances | Risque | Niveau de l'interaction et recommandations |
|------------------------------------|--|---|
| Acide acétylsalicylique | Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal | <p>Contre-indication</p> <ul style="list-style-type: none"> - des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g/jour) - des doses antalgiques ou antipyrétiques (> 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal. <p>Association déconseillée avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des doses antalgiques ou antipyrétiques (> 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal - des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement. <p>A prendre en compte avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg par jour) |
| Anti-inflammatoires non téroïdiens | Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS) | <p>Contre-indication</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec la phénylbutazone. <p>Association déconseillée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec les autres AINS. <p>Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.</p> |
| Miconazole | Hémorragies imprévisibles, éventuellement graves | Contre-indication |
| Millepertuis | Diminution des concentrations plasmatiques de l'INR, en raison de son effet inducteur enzymatique, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis. | Contre-indication |

La prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux au service de cardiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (étude rétrospective 2021–2024)

| Substances | Risque | Niveau de l'interaction et recommandations |
|---|--|--|
| + Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone + Anti-infectieux : rifampicine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine, inhibiteurs de protéases du VIH boostés par ritonavir + Immunodépresseurs : mercaptopurine, azathiprine + Autres : aminoglutéthimide, aprépitant, bosentan, sucralfate | Diminution de l'effet de l'AVK par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur. | Précaution d'emploi Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'AVK pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt. |
| + Phénylbutazone | Pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). | Contre-indication |
| + Anti-infectieux : sulfaméthoxazole + Cytotoxique : fluorouracile + Antitussif morphinique : noscapine | Augmentation importante de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique. | Association déconseillée Si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation de la posologie de l'AVK pendant le traitement par cotrimoxazole et après son arrêt. |
| + Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) | Glucocorticoïdes (voies générale et rectale): impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'AVK et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. | Précaution d'emploi Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : le cas échéant, contrôle biologique au 8 ^e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt. |
| + HBPM et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé) | Augmentation du risque hémorragique | Précaution d'emploi Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique. N.B. La période de relais HBPM/AVK est une situation à risque hémorragique augmentée. |
| + Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine | Augmentation du risque hémorragique | Précaution d'emploi Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique. |

| | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">+ Certains antifongiques: itraconazole, fluconazole, voriconazole, éconazole.+ Antibiotiques: certaines céphalosporines, cyclines, les fluoroquinolones, macrolides (sauf spiramycine), sulfafurazol, sulfaméthizol+ Antiparasitaire: proguanil+ Antiarythmiques: amiodarone, dronedarone, propafenone+ Hypolipémiants: fibrates, inhibiteurs de l'HMGCoa-réductase+ Cytotoxiques+ Autres: alpha-tocophérol, androgènes, cisapride, colchicine, danazol, disulfirame, hormones thyroïdiennes, méthyprednisolone, orlistat, paracétamol fortes doses (4 g/jour), pentoxyphilline, tamoxifène, tibolone, tramadol. | Augmentation de l'effet de l'AUK et du risque hémorragique | <p>Précaution d'emploi Contrôle plus fréquent de l'IINR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt</p> |
|---|--|--|

Annexe n° 4 : Les principales caractéristiques des anticoagulants oraux : [51]

| AVK | AOD |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Deux classes : <ul style="list-style-type: none"> dérivés coumariniques : acénocoumarol, warfarine ; dérivé de l'indanedione : fluindione. Efficacité démontrée et usage ancien. Nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. Mesure du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR (<i>International normalized ratio</i>) | <ul style="list-style-type: none"> Deux classes : <ul style="list-style-type: none"> inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban (non commercialisé) ; inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran. Efficacité démontrée et usage plus récent que les AVK. Interactions médicamenteuses moins nombreuses qu'avec les AVK. Aucun moyen de mesurer le degré d'anticoagulation. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anti-coagulation. |
| <ul style="list-style-type: none"> Suivi du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR : <ul style="list-style-type: none"> avantage : possibilité d'un suivi ; inconvénient : nécessité d'un suivi pratique courante. Ajustement de la dose basée sur l'INR cible Modalités de prescription communes aux AVK (INR cible) Agents d'antagonisation de l'effet anticoagulant : vitamine K et concentrés de complexes prothrombiniques (CCP). | <ul style="list-style-type: none"> Absence de suivi du degré d'anticoagulation : <ul style="list-style-type: none"> avantage : suivi non nécessaire en pratique courante ; inconvénient : impossibilité d'un suivi, malgré un questionnement sur la possible variabilité du degré d'anti-coagulation en raison des variations de leurs concentrations plasmatiques. Dose fixe Modalités de prescription différentes selon l'AOD (profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents : demi-vie, élimination rénale, biodisponibilité, etc.). Agent de neutralisation de l'effet anticoagulant : <ul style="list-style-type: none"> idarucizumab spécifique au dabigatran ; aucun pour les inhibiteurs directs du facteur Xa. |
| <ul style="list-style-type: none"> Demi-vie : <ul style="list-style-type: none"> acénocoumarol : 8 h ; fluindione : 31 h ; warfarine : 35 à 45 h. On ne dispose pas du délai à partir duquel les patients sont anticoagulés. 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. | <ul style="list-style-type: none"> Demi-vie : <ul style="list-style-type: none"> apixaban : 8 à 15 h ; dabigatran : 12 à 14 h ; edoxaban : 8 à 10 h ; rivaroxaban : 9 à 13 h. |



Résumes



Résumé :

Introduction : les anticoagulants oraux constituent un élément clé dans la prise en charge des événements thromboemboliques. Leur utilisation a considérablement augmenté ces dernières années, en raison du vieillissement de la population et de l'élargissement de leurs indications thérapeutiques. Toutefois, ces traitements comportent des risques, notamment des complications hémorragiques qui peuvent être graves. Il est donc crucial de bien comprendre ces risques pour assurer la sécurité des patients.

Objectifs de l'étude : cette étude a pour objectifs de déterminer la prévalence des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux, d'identifier les facteurs de risque associés et de comparer la gravité des hémorragies entre les AOD et les AVK.

Patients et méthodes : notre travail est une étude rétrospective, descriptive et analytique, qui porte sur 40 patients présentant un accident hémorragique sous AVK ou AOD. Les cas ont été recueillis sur une période de 3 ans, s'étendant de janvier 2021 à janvier 2024, au sein de service de cardiologie de l'HMA. Tous les patients répondent aux critères d'inclusion ont été recensés.

Résultats : Au total, 40 patients ont été inclus dans cette étude, dont 27 sous AVK et 13 sous AOD. La prévalence globale des accidents hémorragiques était significativement plus élevée dans le groupe AVK comparé au groupe AOD (12,1 % vs 4,37 %, p = 0,0014). L'âge moyen des patients était de 69,2 ans, avec une population sous AOD significativement plus âgée (p = 0,0081). Le sexe-ratio H/F était de 1,66. L'analyse des comorbidités n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes (p > 0,05). Concernant les indications de l'anticoagulation, le remplacement valvulaire représentait la principale indication chez les patients sous AVK (55,5 %), tandis que la fibrillation auriculaire sur cœur sain prédominait dans le groupe AOD (69,2 %).

Il y avait plus d'hémorragies intracrânienne dans le groupe AVK que dans le groupe AOD mais la différence n'était pas significative (22.2 % vs 15.3 %, p = 0,69) et autant d'hémorragies digestives dans les deux groupes (29.6 % vs 30.7 %, p = 1) . Les patients sous AVK ont nécessité une prise en charge plus lourde, avec un recours accru aux transfusions sanguines, aux traitements d'antagonisation et aux gestes hémostatiques. La durée moyenne d'hospitalisation était significativement plus longue chez les patients sous AVK (9,62 jours vs 6,08 jours, p = 0,034). Enfin, la prévalence globale des hémorragies graves était plus élevée sous AVK (8,52 % vs 3,36 %, p = 0,019), alors que le taux de mortalité était similaire entre les deux groupes (7,4 % sous AVK vs 7,6 % sous AOD, p = 1).

Conclusion : Cette étude montre que les patients sous AVK ont un risque hémorragique plus élevé que ceux sous AOD, avec des hémorragies plus graves nécessitant une gestion intensive. Toutefois, les AOD présentent également des effets indésirables significatifs. Ces résultats mettent en évidence l'importance de surveiller les patients sous anticoagulants et d'évaluer le rapport bénéfice/risque.

Abstract:

Introduction: Oral anticoagulants are a key element in the management of thromboembolic events. Their use has significantly increased in recent years due to the aging population and the expansion of their therapeutic indications. However, these treatments carry risks, particularly bleeding complications that can be severe. Therefore, it is crucial to understand these risks to ensure patient safety.

Objectives of the Study: This study aims to determine the prevalence of bleeding events under oral anticoagulants, identify associated risk factors, and compare the severity of bleeding between Direct Oral Anticoagulants (DOACs) and Vitamin K Antagonists (VKAs).

Patients and Methods: Our work is a retrospective, descriptive, and analytical study involving 40 patients presenting with a bleeding event under VKAs or DOACs. Cases were collected over a period of three years, from January 2021 to January 2024, in the cardiology department of the Avicenne military hospital in Marrakech. All patients meeting the inclusion criteria were recorded.

Results: 40 patients were included in this study, with 27 on VKAs and 13 on DOACs. The overall prevalence of bleeding events was significantly higher in the VKA group compared to the DOAC group (12.1% vs. 4.37%, $p = 0.0014$). The average age of patients was 69.2 years, with the DOAC group being significantly older ($p = 0.0081$). The sex ratio was 1.66. The analysis of comorbidities revealed no statistically significant difference between the two groups ($p > 0.05$). Regarding the indications for anticoagulation, valve replacement was the main indication for patients on VKAs (55.5%), while atrial fibrillation on a healthy heart predominated in the DOAC group (69.2%). There were more intracranial hemorrhages in the VKA group than in the DOAC group, but the difference was not significant (22.2% vs. 15.3%, $p = 0.69$), and the incidence of gastrointestinal hemorrhages was similar in both groups (29.6% vs. 30.7%, $p = 1$). Patients on VKAs required more intensive management, with increased use of blood transfusions, reversal

treatments, and hemostatic interventions. The average length of hospitalization was significantly longer for patients on VKAs (9.62 days vs. 6.08 days, $p = 0.034$). Finally, the overall prevalence of severe bleeding was higher under VKAs (8.52% vs. 3.36%, $p = 0.019$), while the mortality rate was similar between the two groups (7.4% under VKAs vs. 7.6% under DOACs, $p = 1$).

Conclusion: This study shows that patients on VKAs have a higher bleeding risk than those on DOACs, with more severe bleeding requiring intensive management. However, DOACs also present significant adverse effects. These results highlight the importance of monitoring patients on anticoagulants and assessing the benefit–risk ratio.

ملخص

: المقدمة

تعتبر مضادات التخثر الفموية عنصراً أساسياً في إدارة الأحداث الانصامية. لقد زاد استخدامها بشكل كبير في السنوات الأخيرة، بسببشيخوخة السكان وتوسيع مؤشرات استخدامها العلاجية. ومع ذلك، تحمل هذه العلاجات مخاطر، بما في ذلك مضاعفات نزيف قد تكون خطيرة. لذلك، من الضروري فهم هذه المخاطر لضمان سلامة المرضى.

: أهداف الدراسة

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد انتشار الحوادث النزيفية تحت مضادات التخثر الفموية، وتحديد عوامل الخطر المرتبطة بها، ومقارنة شدة النزيف بين مضادات التخثر الفموية المباشرة ومضادات فيتامين ك

: المرضي والطرق

دراستنا هي دراسة استعادية، وصفية وتحليلية، تشمل 40 مريضاً يعانون من حادث نزيف تحت مضادات فيتامين ك و مضادات التخثر الفموية المباشرة. تم جمع الحالات على مدى 3 سنوات، من يناير 2021 إلى يناير 2024، في قسم أمراض القلب والشرايين بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش. تم تسجيل جميع المرضى الذين استوفوا معايير الشمول

: نتائج

شملت هذه الدراسة 40 مريضاً، منهم 27 تحت مضادات فيتامين ك و 13 تحت مضادات التخثر الفموية المباشرة. كان انتشار الحوادث النزيفية أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة مضادات فيتامين ك (12.1%) مقارنةً بجموعة مضادات التخثر الفموية المباشرة (4.37%).

كان العمر المتوسط للمرضى هو 69.2 عاما، حيث كانت مجموعة مضادات التخثر الفموية المباشرة أكبر سنا بشكل ملحوظ. كانت نسبة جنس ذكور / إناث 1.66. لم تكشف تحليل الأمراض المصاحبة عن أي اختلاف ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين. فيما يتعلق بمؤشرات استخدام مضادات التخثر، كان استبدال صمام القلب هو المؤشر الرئيسي لدى المرضى تحت مضادات فيتامين ك (55.5%)، بينما كان الرجفان الاديني على قلب سليم هو الأكثر شيوعا في مجموعة مضادات التخثر الفموية المباشرة (62.9%).

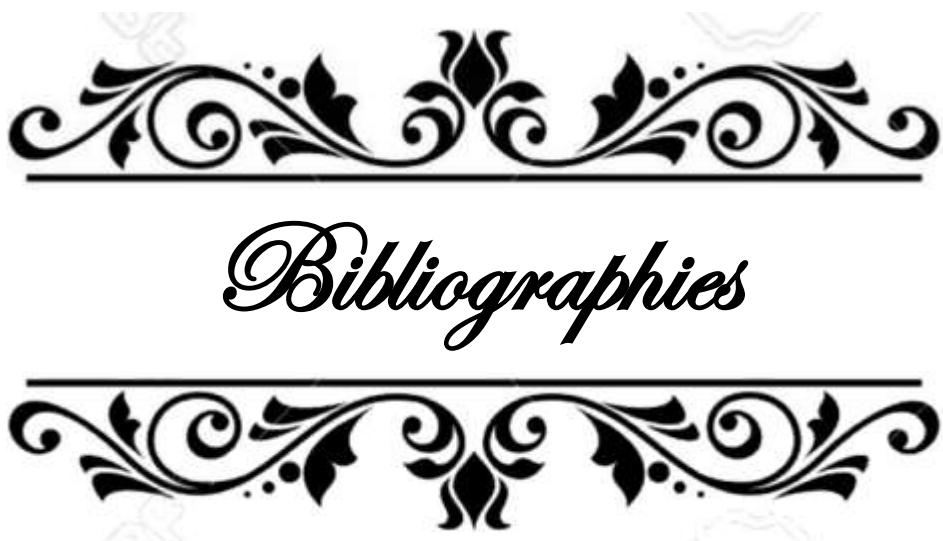
كان هناك المزيد من النزيف الدماغي في مجموعة مضادات فيتامين ك (22.5%) مقارنةً بمجموعة مضادات التخثر الفموية المباشرة (15.3%) ولكن الفرق لم يكن ذا دلالة إحصائية وكانت حالات النزيف الهضمي متساوية في المجموعتين.

احتاج المرضى تحت مضادات فيتامين ك إلى رعاية أكثر كثافة، مع زيادة في استخدام نقل الدم، وعلاجات التثبيط، والإجراءات الهيموستاتية. كانت مدة الإقامة في المستشفى أطول بشكل ملحوظ لدى المرضى تحت مضادات فيتامين ك (9.62 يوم مقابل 6.08 يوم)

أخيراً كانت نسبة انتشار النزيف الشديد أعلى تحت مضادات فيتامين ك ، بينما كانت نسبة الوفيات متشابهة بين المجموعتين ، 7.4% مقابل 7.6%

الخاتمة:

تظهر هذه الدراسة أن المرضى تحت مضادات فيتامين ك لديهم مخاطر نزيف أعلى مقارنةً بالمرضى الذين يتناولون مضادات التخثر الفموية المباشرة، مع نزيف أكثر خطورة يتطلب إدارة طبية مكثفة. ومع ذلك، فإن مضادات التخثر الفموية المباشرة تعرض أيضاً آثاراً جانبية هامة. لذا، فإنه من الضروري مراقبة المرضى الذين يتناولون مضادات التخثر بعناية وتقدير نسبة الفائدة إلى المخاطر بشكل دوري لضمان السلامة والعلاج الأمثل.



A decorative horizontal border featuring two stylized floral motifs at each end, separated by a central symmetrical design. The entire border is rendered in black on a white background.

Bibliographies

1. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)**
Rapport sur les anticoagulants oraux en France 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance.
 2. **Tremey B, Vigue B**
Mise au point : Prise en charge des accidents des anticoagulants.
Réanimation (2008) 17, 363—369.
 3. **Meziani F, Merdji H**
Chapitre 62 : Accidents hémorragiques des anticoagulants.
CEMIR 2024
 4. **Meyer L**
L'HÉMOSTASE
Laboratoire d'hématologie, CHU Martinique, 2018
 5. **T.de revel, K. Doghmi**
Physiologie de l'hémostase, *The Normal Haemostatic Process.*
EMC-Dentisterie, 2004;1:71–81.
 6. **Salhi N**
Physiologie de l'hémostase, cours destiné aux étudiants de 4e année de médecine,
faculté de médecine de Constantine, 2021/2022.
 7. **C. Vayne, Y. Gruel, C. Pouplard**
Hémostase : physiologie et principaux tests d'exploration
EMC – Traité de Médecine Akos 2020;23(4):1–10
 8. **S. Benkirane, I. Benjelloun, H. Najimi, M. Souieh, A. Zerrour, A. Masrar.**
Concept actuel de la coagulation.
Maroc Médical, tome 31 n°4, décembre 2009.
 9. **BOUTGOURINE M**
Guide d'hémostase à l'usage de l'étudiant en médecine, Thèse de médecine, *Marrakech, 2019, N° 015.*
-

10. Hoffman M, Monroe DM
A Cell-based Model of Hemostasis.
Thromb Haemost, 85: 958–965, 2001.
 11. Lin Y, Selby R, Elbaz C
Les bases de la coagulation et de la lyse du caillot
La coagulation simplifiée, 2e éd. Février 2019.
 12. Schved J-F
Physiologie de l'hémostase,
Université de Montpellier, 10 janvier 2010
 13. Moulin M et Coquerel A
Pharmacologie.
Masson, 2ème édition 2002 pg539.
 14. Link K P
The discovery of dicumarol and its sequels.
Journal of the American Heart Association, 1959, 19:97–107.
 15. Lévesque H
L'histoire des anticoagulants.
Revue de médecine interne, 2004, p. S315–S317.
 16. Shapiro S
Treating Thrombosis in the 21st Century.
New England Journal of Medicine, 2003, vol. 349, no 18, p. 1762–1764.
 17. J.-L. Montastruc, H. Bagheri, et F. Montastruc,
« Chapitre 27 – Antivitamines K », in La maladie thromboemboliques veineuse
P. Lacroix, Éd. Paris: Elsevier Masson, 2015, p. 243–249.
 18. Rossi A, Messas E
Anticoagulants : utilisation pratique.
EMC - Cardiologie, 2024;38(3):1–12
-

19. **Vidal**

Vidal 2012, Le dictionnaire : 88ème édition,
Issy-les-Moulineaux, VIDAL, 2012, 2594p. ISBN

20. **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)**

Fiche de transparence AVK. déc. 2000.

21. **El Khorb N,**

Utilisation pratique des AVK.
Le journal marocain de cardiologie V, 2011

22. **y. Cohen, C. Jacquot**

Médicaments des troubles de l'hémostase : anticoagulants : antivitamines K
Abrégés Pharmacologie, 6e éd, Paris : Masson; 2008. p. 290.

23. **J. Ansell, J. Hirsh, L.Poller, H.Bussey, A.Jacobson, et E.Hylek,**

The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.
Chest. 2004, 126:2045-2338.

24. **Baker WL, Chamberlin KW**

New oral anticoagulants vs Warfarin treatment: no need for pharmacogenomics.
Clini Pharmacol Ther, 2014, 96:17-9.

25. **Moreau C, Siguret V, Loriot M.-A**

Antivitamines K : pharmacologie et pharmacogénétique.
EMC , Biologie clinique, 90-20-0018, 2011

26. **Vidal**

Recommandations : traitement par AVK, 2019

27. **Bezeaud A, Guillot MC.**

Physiologie de la coagulation.
Encycl Méd Chir , Hématologie, 13-019-A-20, 2001, 7 p.

28. **Lebonneic B**

La cible de la warfarine identifiée.

Médecine science, 2004 ; 20 (5):512514.

29. **G CARIOU, B POLACK, JP ALLEGRE**

gestion périopératoire–anticoagulants–antiagregants

Association française d'urologie, 2010

30. **ANSM**

Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) , 2012.

31. **Cardiologie francophone :**

Notice des AVK : Information destinée au patient, disponible sur :

<http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/patient/conseils%20avk/informationpatientAVK%20.pdf>

32. **ARNSTEN J, GEIFAND J, SINGER D**

Determinants of compliance with anticoagulation: a case-control study.

Am J Med 1997; 103: 11-17.

33. **BOUNHOURE J- P**

Prescription and follow-up of antithrombotic treatment with vitamin K antagonists,

Bull Acad Natl Med , 2013 Nov; 197(8):1561-70; discussion 1570-1.

34. **Johnson et al.**

Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing.

Clin Pharmacol Ther 2011;90(4):625-9

35. **Laurence P**

Pharmacogénétique et variabilité de réponse aux anti vitamines-K (AVK) .

biomnis focus , numéro 49 , septembre 2014 .

36. **Cardiologie francophone**

Aliments, médicaments et AVK disponible sur :

<http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/patient/conseils%20avk/Aliments,%20medicaments%20et%20AVK.pdf> .

37. FAURE S

Antivitamines K.

Actualités pharmaceutiques, mars 2013. n° 524

38. J .Bellien et J-L .Cracowski

Médicaments anticoagulants.

Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire.

Elsevier Masson SAS, p. 96, 2016 , Paris.

39. Centre de références et d'Education des anti thrombotiques d'Ile de France (CREATIF)

Les anticoagulants AVK et le suivi des INR , mars 2025

40. Un carnet d'information et de suivi de traitement

AVK control 2005 ,disponible sur :

http://www.avkcontrol.com/avk_france/carnetinformation.html

41. ANSM

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K), Carnet d'information et de suivi du traitement,

Juillet 2012. Disponible sur : <https://laboratoire-biosmose.fr/carnet-de-suivi-avk.pdf>

42. Haute Autorité de santé

Evaluation de l'auto-surveillance de l'INR chez les patients adultes traités par les antivitamine K ,

octobre 2008 disponible sur <http://www.has-santé . fr .>

43. M. Lafitte

L'automesure de l'INR

Arch Mal Coeur Vaiss Prat , 2019;2019:14-16

44. Haute Autorité de Santé

Recommandations professionnelles : Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier,

Avril 2008. www.has-sante.fr

45. **M Franchini , G- M Liumbruno , C Bonfanti , G Lippi**
The evolution of anticoagulant therapy
Blood Transfus, 2016; 14: 175–84
46. **W Ageno , B Caramelli , M-P Donadini , L Girardi , N Riva**
Changes in the landscape of anticoagulation: a focus on direct oral anticoagulants
Lancet Haematol. 2024 Dec ,11(12):e938–e950
47. **N , Chan et al ,**
Anticoagulants: from chance discovery to structure-based design .
pharmacological reviews , Volume 77, Issue 2, March 2025, 100037 .
48. **Société Française d'Hématologie.**
Item 175 : Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur:
http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_175/site/html/1.htm
/
49. **B Eriksson , D- J Quinlan**
Oral Anticoagulants in Development
Drugs 2006 , 66 (11): 1411–1429
50. **Taillon I et al**
Les anticoagulants oraux directs (AOD) : Guide AOD, édition 3.0 (juin 2021).
51. **HAS**
Les anticoagulants oraux, 2018
52. **EMA. Résumé des caractéristiques du produit –**
Dabigatran (Pradaxa) [Internet]. [cité 30 mars 2020].
Disponible sur:https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146738/anx_146738_fr.pdf

53. **EMA. Résumé des caractéristiques du produit –**

Rivaroxaban (Xarelto) [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur:
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190701145052/anx_145052_fr.pdf

54. **EMA. Résumé des caractéristiques du produit –**

Apixaban (Eliquis) [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur:
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200217147044/anx_147044_fr.pdf

55. **A-C Martin , A Godier , D-M Smadja , L Mauge , A-M Fischer**

État de l'art : nouveaux anticoagulants et transfusion

Transfusion Clinique et Biologique (2017), 24(3), Pages 154–159

56. **C. Hoffmann , C. Leven , R. Le Mao , C. De Moreuil , 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 ?

La Revue de médecine interne 41 (2020) 598–606

57. **Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E, Silva PGM, Liporace IL, Sampaio RO, et al.**

Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve.

N Engl J Med 2020;383:2117–26.

58. **Kawashima H, Watanabe Y, Hioki H, Kozuma K, Kataoka A, Nakashima M, et al.**

Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation after TAVR.

JACC Cardiovasc Interv 2020;13:2587–97.

59. **Nasser MF, Gandhi S, Siegel RJ, Rader F.**

Anticoagulation for stroke prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: A review.

Heart Rhythm 2021;18:297–302.

60. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al.
Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves.
N Engl J Med 2013;369:1206–14.
61. Duraes AR, de Souza Lima Bitar Y, Schonhofen IS, Travassos KSO, Pereira LV, Filho JAL, et al.
Rivaroxaban versus warfarin in patients with mechanical heart valves: open-label, proof-of-concept trial – The RIWA study. Am
J Cardiovasc Drugs 2021;21:363–71.
62. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al.
2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS).
Eur Heart J 2020;41:543–603.
63. Mahé I, Meyer G, Girard P, Bertoletti L, Laporte S, Couturaud F, et al.
Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Mise à jour mars 2021.
Rev Mal Respir 2021;38:427–37.
64. Dalgaard F, Pieper K, Verheugt F, Camm AJ, Fox KA, Kakkar AK, et al.
GARFIELD-AF model for prediction of stroke and major bleeding in atrial fibrillation: a Danish nationwide validation study.
BMJ Open 2019;9, e033283.
65. Bounameaux H, Haas S, Farjat AE, Ageno W, Weitz JI, Goldhaber SZ, et al.
Comparative effectiveness of oral anticoagulants in venous thromboembolism: GARFIELD-VTE.
Thromb Res 2020;191:103–12.
66. AFFSAPS
Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. Avril 2012
67. Parent F, Brungs T , Berthelot E , Lavenu-Bombled C
Anticoagulants oraux directs .
EMC-Hématologie 2018 ;13 (4) :1–16

68. **Pautas E, Siguret V**

Pharmacologie clinique comparée des anticoagulants oraux : antivitamine K et anticoagulants oraux directs.

EMC – Traité de Médecine Akos 2023;26(3):1–6

69. **Faure S, Buxeraud J**

Les anticoagulants oraux directs ou AOD.

Actualités Pharmaceutiques 2014, 53(541), 1–10

70. **A Godier, I- G Thibault , N Rosencher , P Albaladejo**

Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs,

Le Congrès Médecins. Conférence d'Actualisation SFAR. Paris , 2014.

71. **Delerme S**

Accidents des traitements anticoagulants oraux.

EMC – Médecine d'urgence 2015;10(4):1–10

72. **I-C Van Gelder et al**

2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

European Heart Journal (2024) 45, 3314–3414

73. **I Hoppenot,**

Nouvelles recommandations pour la fibrillation atriale : une approche multidisciplinaire et dynamique Vidal , 2024 .

74. **Le score HAS BLED :**

<http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/HAS-BLED%20.pdf>

75. **M-C Rochat , O Lamy , D Aujesky**

Peut-on évaluer le risque hémorragique lors d'anticoagulation orale ?

Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 2461-5

76. **Y. Ben Ameur, O. Chaabane, I.Zairi, S. Longo, K.Battikh, ML.Slimane**
LES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES GRAVES SOUS ANTI-VITAMINES K. ETUDE DESCRIPTIVE ET PRONOSTIQUE .
LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°11) : 169 – 172.
77. **K Dia , S-A Sarr , M-C Mboup , D-M Ba , P D Fall**
Les surdosages aux antivitamines K à Dakar: aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs
Pan Afr Med J. 2016 Jul 1;24:186.
78. **O. Ben Rejeb , W Brahim , H Ghali , S Ernez , A Mahdhaoui , G Jeridi**
Epidémiologie des accidents thromboemboliques et hémorragiques chez les patients en fibrillation auriculaire sous anti vitamine-K
LA TUNISIE MEDICALE - 2019 ; Vol 97 (n°03)
79. **Sonuga BO, Hellenberg DA, Cupido CS, Jaeger C.**
Profile and anticoagulation outcomes of patients on Warfarin Therapy in an urban hospital in Cape Town, South Africa.
Afr J Prim Health Care Fam Med , 2016 May 31;8(1):e1–8
80. **M J Gitter , T M Jaeger, T M Petterson, B J Gersh, M D Silverstein**
Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota
Mayo Clin Proc ,1995 Aug;70(8):725–33
81. **S. ZUILY**
Taux annuel d'hémorragies majeures et/ou fatales sous AVK, Repères pratiques Thérapeutique
Réalités-cardiologiques 2010, 115
82. **M-A Sanchez, V- B Martinez, M-R Ortiz, A-C Fillat et al**
Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in real-world patients with nonvalvular atrial fibrillation. The FANTASIIA study.
Rev Esp Cardiol. 2020;73(1):14–20

83. Mori T et al
Anticoagulant therapy after prosthetic valve replacement –optimal PT-INR in Japanese patients
Ann Thorac Cardiovasc Surg 2002 Apr;8(2):83–7.
84. Jourdi G, Le Bonniec B, Gouin-Thibault I
Stratégies de neutralisation de l'effet des anticoagulants oraux directs : revue de la littérature. *Hématologie* 2019 ; 25(5) : 233–247.
85. Khan F , Huang H , Datta Y.H
Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation.
J. Thromb. Thrombolysis 2016, 42, 573–578.
86. A Obayo , M Ngunga , J Shah , A Sokwala , A Barasa
Bleeding complications in patients on new oral anticoagulants for venous thromboembolism in Kenya ,
Cardiovascular journal of Africa 2022;33(4):186-192.
87. Y Zhang , P .C Souverein , H Gardarsdottir , H.A van den Ham , A. H.M van der Zee , A. de Boer
Risk of major bleeding among users of direct oral anticoagulants combined with interacting drugs: A populationbased nested case-control study
Br J Clin Pharmacol. 2020;86:1150–1164
88. Green L et al
A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study) ,
Haematologica. 2018 Apr;103(4):738–745.
89. V.B .González , J. M Arribas , J. C Castillo , A. Cordero et al
Hemorrhage in patients under oral anticoagulation for atrial fibrillation. The other side of the coin
REC Cardio Clinics 2019 , 54(2) : 99–105 .

90. **Bolis R**

Étude des facteurs expliquant la survenue d'un événement hémorragique chez des patients âgés sous anticoagulants (AVK ou AOD).

Médecine humaine et pathologie. 2019. ffdumas02317542f

91. **E. Lindhoff-Last et al ,**

Severe Hemorrhage Associated With Oral Anticoagulants : A Prospective Observational Study of the Clinical Course During Treatment With Vitamin K Antagonists or Direct Oral Anticoagulants ,

Dtsch Arztebl Int. 2020 May 1;117(18):312-319

92. **Rubboli A, Becattini C, Verheugt FWA.**

Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy.

World J Cardiol 2011; 3(11): 351-358

93. **B. A Hutten, A W Lensing, R A Kraaijenhagen, M H Prins**

Safety of Treatment with Oral Anticoagulants in the Elderly A Systematic Review

Drugs & Aging 1999 Apr; 14 (4): 303-312

94. **Pengo V, Legnani C, Noventa F,**

Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study.

Thromb Haemost 2001;85:418-22

95. **Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ,**

Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age.

Arch Intern Med 2005;165:1527-32.

96. **Rochat S , Büla Ch ,**

Anticoagulation orale chez les personnes âgées ,

Revue médicale Suisse , 2 novembre 2005.

97. **Jeong J, Heo K-N, Lee S, Ah Y-M, Min S, Han JM and Lee J-Y**

Exploring bleeding in oral anticoagulant users: assessing incidence by indications and risk factors in the entire nationwide cohort.

Front. Pharmacol (2024) . 15:1399955 2024 ,

98. A. Clémencot , J. Darmian , P.-E. Bollaert , C. Goetz , K. Loba , A. Meyrieux , P. Sattonnet
Les complications hémorragiques sous anticoagulants oraux au service des urgences
Journal Européen des Urgences et de Réanimation (2017) 29, 156–166
99. A U Althemery , A Alfaifi , A Alturaiki, M A L Ammari, K Sultana , L Lai
A comparison between warfarin and apixaban: A patient's perspective ,
Ann Thorac Med 2020 Apr-Jun;15(2):84–89.
100. V P Gil et al
Influencia del sexo en la recidiva de sangrado extracraneal en pacientes bajo tratamiento con anticoagulación oral
Rev Esp Cardiol. 2023;76(Supl 1): 1073
101. M. HUGHES and G.Y.H. LIP ,
Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review,
QJ Med 2007; 100:599–607
102. Takach Lapner S, Cohen N, Kearon C.
Influence of sex on risk of bleeding in anticoagulated patients: a systematic review and meta-analysis.
J Thromb Haemost 2014; 12: 595–605.
103. F J van der Meer , F R Rosendaal, J P Vandebroucke, E Briët
complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors,
Arch Intern Med 1993 Jul 12; 153(13):1557–62.
104. Raccah B H , Perlman A , Zwas D R , Hochberg-Klein S , Masarwa R , Muszkat M et al.
Gender differences in efficacy and safety of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation:
Systematic review and Network meta-analysis.
Ann. Pharmacother (2018) . 52, 1135–1142.
105. E Ferroni , G Denas , N Gennaro , U Fedeli , V Pengo,
Différences liées au sexe dans les saignements gastro-intestinaux avec anticoagulation orale en cas de fibrillation auriculaire ,
J Cardiovasc Pharmacol Ther , .2022 janv– déc : 27 : 10742484211054609
-

106. K. Gunasekaran , V Rajasurya , J Devasahayam , M-S Rahi

A Review of the Incidence Diagnosis and Treatment of Spontaneous Hemorrhage in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants ,

J Clin Med 2020 Sep 15;9(9):2984.

107. S Dumery ,

Prévalence de la polymédication chez les personnes âgées en France : enquête de l'IRDES ,

Vidal , 05 février 2015

108. C.Magnani et al ,

POLYMEDICATION ,

Septembre2014

109. M Baumberger ,

Hémorragies iatrogènes, les anticoagulants oraux directs sont-ils plus sûrs que les antivitamines K ? ,

Université de Lausanne, Mémoire de Maîtrise en médecine , 2016 , No 3424.

110. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, et al

Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation.

Circulation. 2016;133(4):352-60.

111. kov J, Bladbjerg E-M, Sidelmann J, Vamosi M, Jespersen J.

Plenty of pills: polypharmacy prevails in patients of a Danish anticoagulant clinic.

Eur J Clin Pharmacol. 2011;67(11):1169-74

112. Mingou JS, Thiam NN, Diouf MT, Fatou Aw, Sarr SA, et al.

Prevalence of Hemorrhagic Accidents with VKA in the Cardiology Department of Chu Aristide le Dantec. Retrospective study of 60 cases (2016–2020).

Int J Cardiol Res Rev. 2024;1(1):1–5.

113. G. R .Ch Millogo, et al ,
Les accidents du traitement anticoagulant dans le Service de Cardiologie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou (Burkina Faso) ,
an African Medical Journal. 2018; 29:135
114. TEACH F
Les accidents hémorragiques aux antivitamines K,
thèse de médecine, Fès, 2010, N° 024
115. Belkacemi M , Merad Y , Berber A.
Frequency of bleeding complications in Algerian patients treated with the vitamin K antagonist acenocoumarol and associated factors.
International Journal of Basic & Clinical Pharmacology 2021, 10(11), 1234-1239
116. C. Becattini , L Franco J Beyer-Westendorf , G Agnelli , Sandra Marten
Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life
Int J Cardiol 2017 Jan 15:227:261-266
117. M Sholzberg , K Pavenski , N Shehata , C Cserti-Gazdewich , Y Lin
Bleeding complications from the direct oral anticoagulants ,
BMC Hematology (2015) 15:18
118. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al.
Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT).
Lancet 1996; 348:423-8
119. B. Tremey ,
Épidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamine K ,
Journal Européen des Urgences (2009) 22, S1-S4
120. Stephan D. Fihn, Marcy Mc, Donald M.
Risk Factors for Complications of Chronic anticoagulation: A Multicenter Study.
Annals of internal medicine Avril 1993, Volume 118,issue 7,511-520.1993.
-

121. K G Sandblad , S Schulman , A Rosengren , J Sörbo , J Philipson , P O Hansson
Association of type of oral anticoagulation with risk of bleeding in 45,114 patients with venous thromboembolism during initial and extended treatment–A nationwide register-based study ,
Journal of internal medicine , 2023 Dec;294(6):743–760.
122. Tremey B, Tazarourte K, Ract C et al.
Teaching improves adherence to clinical guidelines in the treatment of oral anticoagulation related severe bleeding in the Emergency Department.
ESICM J. 2009; 35: 1444–8. France
123. F. Meftah et A. Ziouèche ,
Les accidents hémorragiques liés aux antivitamines K au niveau des urgences médicales du CHU de Tizi Ouzou ,
2017
124. Cheung KS, Leung WK.
Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management.
World J Gastroenterol 2017; 23(11): 1954–1963
125. A Liew , J W Eikelboom, M O'Donnell, R G Hart
Review Assessment of Anticoagulation Intensity and Management of Bleeding With Old and New Oral Anticoagulants.
Canadian Journal of Cardiology 2013 , 29 (7) S34–44
126. S Chouaieb , M Rekik , K Mzoughi, S Kraiem , M Zili
Intérêt du temps passé dans la zone thérapeutique dans la surveillance des AVK chez les porteurs de prothèses cardiaques mécaniques .
REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 513 • JUIN 2019
127. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW.
Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V.
Arch Intern Med 2007; 167: 239–245
-

128. Al Hajje AH, Calop N, Bosson JL, et al.

Quels facteurs sont associés à la survenue d'un évènement iatrogène hémorragique chez les patients sous antivitamine K?

Annales Pharmaceutiques Françaises. 2010 ; 68 (1) : 36–43.

129. M Makris, HG Watson.

The management of coumarin-induced over-anticoagulation.

BjofHaematology 2001;114:271–80.

130. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.

Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.

N Engl J Med 2011;365:981–92.

131. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.

Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.

N Engl J Med 2009;361:1139–51.

132. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.

Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.

N Engl J Med 2011;365:883–91.

133. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al.

Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.

N Engl J Med 2013;369:2093–104.

134. Milling TJ, Spyropoulos AC.

Re-initiation of dabigatran and direct factor Xa antagonists after a major bleed,,.

Am J Emerg Med. nov 2016;34(11 Suppl):19–25.

135. ANSM ,

Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d'utilisation :

Etude NACORA-Switch , Juin 2014

136. Xu Y, Schulman S, Dowlatshahi D, et al.
Direct oral anticoagulant- or warfarin-related major bleeding: characteristics, reversal strategies, and outcomes from a multicenter observational study.
Chest. 2017;152:81–91. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.009
137. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, 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.
Lancet 2014;383:955–62.
138. Clinical Excellence Commission, 2023,
Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Guidelines are available at:
<https://www.cec.health.nsw.gov.au/keep-patients-safe/medication-safety/high-risk-medicines/anticoagulants>

قسم الطبيبة:

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والحالات باذلة وسعي في إنقاذهما من الهالك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ الناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم
سرّهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتها الطبية للقريب والبعيد، للصالح
والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاته.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخたا لك زميل في المهنة الطبية متعاونين
على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقية مما يشينها تجاهه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

133

أطروحة رقم

سنة 2025

**انتشار الحوادث النزفية تحت تأثير مضادات التخثر الفموية في مصلحة أمراض القلب والشرايين بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش
(دراسة استعادية 2021-2024)**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2025/04/07

من طرف

الأنسة فاطمة الزهراء الكصير

المزدادة في 24 مارس 1998 بالمحنة الرحمة

طبية داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مضادات فيتامين ك - مضادات التخثر الفموية المباشرة

حوادث نزفية - عوامل الخطر - خطورة - وقائية

اللجنة

الرئيس

ع. بوزردة

السيد

أستاذ في طب أمراض القلب

المشرف

ح. جلال

السيد

أستاذ في طب أمراض القلب

الحاكم

ع. عبدو

السيد

أستاذ في جراحة القلب والشرايين

ن. عثماني

السيد

أستاذ في جراحة القلب والشرايين