

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO

Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie

FMOS

THEME

Thèse N° :/.....

Année universitaire 2020 - 2021

**COMPLICATIONS LIEES A L'UTILISATION
DES ANTICOAGULANTS DANS LE SERVICE DE
MEDECINE INTERNE DU CHU DU POINT G**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/10 / 2021 DEVANT LA
FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE.

Par

Mlle. Pamela TEKAM Larissa TOURE
POUR OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président : Pr Souleymane COULIBALY
Membre : Dr MENTA Djenebou TRAORE
Co-directeur : Dr Djibril SY
Directeur : Pr KAYA Assétou SOUKHO

ADMINISTRATION

DOYEN : **Seydou DOUMBIA** - PROFESSEUR

VICE-DOYEN : **Mme Mariam SYLLA** - PROFESSEUR

SECRETAIRE PRINCIPAL : **Mr Monzon TRAORE**- MAITRE-ASSISTANT

AGENT COMPTABLE : **Mr Yaya CISSE** – INSPECTEUR DU TRESOR

LES ENSEIGNANTS A LA RETRAITE

- | | |
|------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Mr Yaya FOFANA | Hématologie |
| 2. Mr Mamadou L. TRAORE | Chirurgie Générale |
| 3. Mr Mamadou KOUMARE | Pharmacognosie |
| 4. Mr Ali Nouhoum DIALLO | Médecine interne |
| 5. Mr Aly GUINDO | Gastro-Entérologie |
| 6. Mr Mamadou M. KEITA | Pédiatrie |
| 7. Mr Siné BAYO | Anatomie-Pathologie-Histo-embryologie |
| 8. Mr Abdoulaye Ag RHALY | Médecine Interne |
| 9. Mr Boukassoum HAIDARA | Législation Toxicologie |
| 10. Mr Boubacar Sidiki CISSE | |
| 11. Mr Massa SANOGO | Chimie Analytique |
| 12. Mr Sambou SOUMARE | Chirurgie Générale |
| 13. Mr Abdou Alassane TOURE | Orthopédie - Traumatologie |
| 14. Mr Daouda DIALLO | Chimie Générale et Minérale |
| 15. Mr Issa TRAORE | Radiologie |
| 16. Mr Mamadou K. TOURE | Cardiologie |
| 17. Mme SY Assitan SOW | Gynéco-Obstétrique |
| 18. Mr Salif DIAKITE | Gynéco-Obstétrique |
| 19. Mr Abdourahmane S. MAIGA | Parasitologie |
| 20. Mr Abdel Karim KOUMARE | Chirurgie Générale |
| 21. Mr Amadou DIALLO | Zoologie - Biologie |
| 22. Mr Mamadou L. DIOMBANA | Stomatologie |
| 23. Mr Kalilou OUATTARA | Urologie |
| 24. Mr Amadou DOLO | Gynéco Obstétrique |
| 25. Mr Baba KOUMARE | Psychiatrie |
| 26. Mr Bouba DIARRA | Bactériologie |

27. Mr Bréhima KOUMARE	Bactériologie – Virologie
28. Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
29. Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
30. Mr Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
31. Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
32. Mr Amadou TOURE	Histo-embryologie
33. Mr Mahamane Kalilou MAIGA	Néphrologie
34. Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie générale
35. Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
36. Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
37. Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
38. Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
39. Mme TRAORE J. THOMAS	Ophtalmologie
40. Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
41. Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
42. Mr Yeya Tiémoko TOURE	Entomologie Médicale, Biologie cellulaire, Génétique
43. Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie Traumatologie
44. Mr Adama SANGARE	Orthopédie Traumatologie
45. Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
46. Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
47. Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
48. Mme Fatimata Sambou DIABATE	Gynécologie Obstétrique
49. Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
50. Mr Moustapha TOURE	Gynécologie/Obstétrique
51. Mr Boubakar DIALLO	Cardiologie
52. Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
53. Mr Mamady KANE	Radiologie et Imagerie Médicale
54. Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
55. Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
56. Mr Mamadou Souncalo TRAORE	Santé Publique
57. Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
58. Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique

59. Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
60. Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
61. Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
62. Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie – Hépatologie
63. Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne

LES ENSEIGNANTS DECEDES

Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO	Pneumologie
Mr Modibo SISSOKO	Psychiatrie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie – Traumatologie
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Bouraïma MAIGA	Gynéco/Obstétrique
Mr. Mady MACALOU	Orthopédie/ Traumatologie
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie – Mycologie
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique
Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Ibrahim ONGOIBA	Gynécologie Obstétrique
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

- | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Mr Nouhoum ONGOIBA | Anatomie & Chirurgie Générale |
| 2. Mr Zimogo Zié SANOGO | Chirurgie Générale |
| 3. Mr Mohamed Amadou KEITA | ORL |
| 4. Mr Youssouf COULIBALY | Anesthésie – Réanimation |
| 5. Mr Sadio YENA | Chirurgie Thoracique |
| 6. Mr. Djibo Mahamane DIANGO | Anesthésie-réanimation |
| 7. Mr Adégné TOGO | Chirurgie Générale |
| 8. Mr Samba Karim TIMBO | ORL et chirurgie cervico-faciale, |
| Chef de D.E.R | |
| 9. Mr Aly TEMBELY | Urologie |
| 10. Mr Abdoulaye DIALLO | Anesthésie - Réanimation |
| 11. Mr Bakary Tientigui DEMBELE | Chirurgie Générale |
| 12. Mr Alhassane TRAORE | Chirurgie Générale |
| 13. Mr Yacaria COULIBALY | Chirurgie Pédiatrique |
| 14. Mr Drissa KANIKOMO | Neurochirurgie |
| 15. Mr Oumar DIALLO | Neurochirurgie |

2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|---------------------------------|--------------------------|
| 1. Mr Tiéman COULIBALY | Orthopédie Traumatologie |
| 2. Mme Diénéba DOUMBIA | Anesthésie-Réanimation |
| 3. Mr Mohamed KEITA | Anesthésie-Réanimation |
| 4. Mr Broulaye Massaoulé SAMAKE | Anesthésie-Réanimation |
| 5. Mr Nouhoum DIANI | Anesthésie-Réanimation |
| 6. Mr Lamine TRAORE | Ophtalmologie |
| 7. Mr Niani MOUNKORO | Gynécologie /Obstétrique |
| 8. Mr Ibrahima TEGUETE | Gynécologie/ Obstétrique |
| 9. Mr Youssouf TRAORE | Gynécologie /Obstétrique |

10. Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
11. Mr Mamadou Lamine DIAKITE	Urologie
12. Mr Honoré jean Gabriel BERTHE	Urologie
13. Mr Hamady TRAORE	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
14. Mr Boubacar BA	Odontostomatologie
15. Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
16. Mr. Drissa TRAORE	Chirurgie Générale
17. Mr Adama Konoba KOITA	Chirurgie Générale
18. Mr Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
19. Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
20. Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale
21. Mr Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique
22. Mr. Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
23. Mme Kadiatou SINGARE	ORL
24. Mr Hamidou Baba SACKO	ORL
25. Mr Seydou TOGO	Chirurgie thoracique et Cardio-vasculaire
26. Mr Aladji Seïdou DEMBELE	Anesthésie-Réanimation
27. Mme Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
28. Mr Tioukany THERA	Gynécologie

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
2. Mr Koniba KEITA	Chirurgie Générale
3. Mr Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
4. Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Viscérale ou générale
5. Mr Bréhima BENGALY	Chirurgie Viscérale ou générale
6. Mr Madiassa KONATE	Chirurgie Viscérale ou générale
7. Mr Sékou Bréhima KOUMARE	Chirurgie Viscérale ou générale
8. Mr Boubacar KAREMBE	Chirurgie Viscérale ou générale
9. Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Viscérale ou générale
10. Mr Idrissa TOUNKARA	Chirurgie Viscérale ou générale
11. Mr Ibrahima SANKARE	Chirurgie thoracique et Cardiovasculaire
12. Mr Abdoul Aziz MAIGA	Chirurgie thoracique

13. Mr Ahmed BA	Chirurgie dentaire
14. Mr Seydou GUEYE	Chirurgie Buccale
15. Mr Issa AMADOU	Chirurgie pédiatrique
16. Mr Mohamed Kassoum DJIRE	Chirurgie pédiatrique
17. Mr Boubacary GUINDO	ORL-CCF
18. Mr Siaka SOUMAORO	ORL
19. Mr Youssouf SIDIBE	ORL
20. Mr Fatogoma Issa KONE	ORL
21. Mme Fadima Koréïssy TALL	Anesthésie Réanimation
22. Mr Seydina Alioune BEYE	Anesthésie Réanimation
23. Mr Hammadoun DICKO	Anesthésie Réanimation
24. Mr Moustapha Issa MANGANE	Anesthésie Réanimation
25. Mr Thierno Madane DIOP	Anesthésie Réanimation
26. Mr Mamadou Karim TOURE	Anesthésie Réanimation
27. Mr Abdoul Hamidou HALMEIMOUN	Anesthésie Réanimation
28. Mr Daouda DIALLO	Anesthésie Réanimation
29. Mr Abdoulaye TRAORE	Anesthésie Réanimation
30. Mr Siriman Abdoulaye KOITA	Anesthésie Réanimation
31. Mr. Mahamadou COULIBALY	Anesthésie Réanimation
32. Mr abdoulaye KASSAMBARA	Odontostomatologie
33. Mr Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
34. Mme Aïssatou SIMAGA	Ophtalmologie
35. Mr Seydou BAKAYOKO	Ophtalmologie
36. Mr Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
37. Mr Adama GUINDO	Ophtalmologie
38. Mme Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
39. Mr Abdoulaye NAPO	Ophtalmologie
40. Mr Nouhoum GUIROU	Ophtalmologie
41. Mr Bougadary COULIBALY	Prothèse Scellée
42. Mme Kadidia Oumar TOURE	Orthopédie Dentofaciale
43. Mr Oumar COULIBALY	Neurochirurgie
44. Mr Mahamadou DAMA	Neurochirurgie
45. Mr Youssouf SOGOBA	Neurochirurgie

46. Mr Mamadou Salia DIARRA	Neurochirurgie
47. Mr Moussa DIALLO	Neurochirurgie
48. Mr Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie traumatologie
49. Mr Layes TOURE	Orthopédie traumatologie
50. Mr Mahamadou DIALLO	Orthopédie traumatologie
51. Mr Louis TRAORE	Orthopédie traumatologie
52. Mme Hapssa KOITA	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
53. Mr Alphousseiny TOURE	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
54. Mr Amady COULIBALY	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
55. Mr Amadou KASSOGUE	Urologie
56. Mr Dramane Nafo CISSE	Urologie
57. Mr Mamadou Tidiani COULIBALY	Urologie
58. Mr Moussa Salifou DIALLO	Urologie
59. Mr Alkadri DIARRA	Urologie
60. Mr Soumana Oumar TRAORE	Gynécologie Obstétrique
61. Mr Abdoulaye SISSOKO	Gynécologie Obstétrique
62. Mme Aminata KOUMA	Gynécologie Obstétrique
63. Mr Mamadou SIMA	Gynécologie Obstétrique
64. Mr Seydou FANE	Gynécologie Obstétrique
65. Mr Amadou BOCOUM	Gynécologie Obstétrique
66. Mr Ibrahima ousmane KANTE	Gynécologie Obstétrique
67. Mr Alassane TRAORE	Gynécologie Obstétrique
68. Mr Oumar WANE	Chirurgie Dentaire

4. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mme Lydia B. SITA Stomatologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Ibrahim I. MAIGA Bactériologie – Virologie
2. Mr Cheick Bougadari TRAORE Anatomie-Pathologie **Chef de DER**
3. Mr Bakarou KAMATE Anatomie Pathologie

4. Mr Mahamadou A. THERA Parasitologie -Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

1. Mr Djibril SANGARE Entomologie Moléculaire Médicale
2. Mr Guimogo DOLO Entomologie Moléculaire Médicale
3. Mr Bakary MAIGA Immunologie
4. Mme Safiatou NIARE Parasitologie - Mycologie
5. Mr Karim TRAORE Parasitologie-mycologie

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr Abdoulaye KONE Parasitologie - Mycologie
2. Mr Sanou Kho COULIBALY Toxicologie
3. Mr Mamoudou MAIGA Bactériologie-Virologie
4. Mme Aminata MAIGA Bactériologie Virologie
5. Mme Djeneba Bocar FOFANA Bactériologie Virologie
6. Mr Sidi Boula SISSOKO Histologie embryologie et cytogénétique
7. Mr Bréhima DIAKITE Génétique et Pathologie Moléculaire
8. Mr Yaya KASSOGUE Génétique et Pathologie Moléculaire
9. Mr Bourama COULIBALY Anatomie pathologique
10. Mr Boubacar Sidiki DRAME Biologie Médicale/Biochimie Clinique
11. Mr Mamadou BA Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale
12. Mr Moussa FANE Biologie, Santé Publique, Santé-Environnementale
13. Mr Bamodi SIMAGA Physiologie
14. Mr Oumar SAMASSEKOU Génétique/ Génomique
15. Mr Nouhoum SAKO Hématologie/Oncologie Cancérologie
16. Mme Mariam TRAORE Pharmacologie
17. Mr Saidou BALAM Immunologie
18. Mme Arhamatoulaye MAIGA Biochimie
19. Mr Aboubacar Alassane OUMAR Pharmacologie
20. Mr Modibo SANGARE Pédagogie en Anglais adapté à la Recherche Biomédicale
21. Mr Hama Adoulaye DIALLO Immunologie

4. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|---------------------------|
| 1. Mr Harouna BAMBA | Anatomie Pathologie |
| 2. Mr Moussa KEITA | Entomologie Parasitologie |
| 3. Mr Yacouba FOFANA | Hématologie |
| 4. Mr Diakalia Siaka BERTHE | Hématologie |
| 5. Mme Assitan DIAKITE | Biologie |
| 6. Mr Ibrahim KEITA | Biologie Moléculaire |

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEURS DE RECHERCHE

- | | |
|---------------------------------|--|
| 1. Mr Adama Diaman KEITA | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 2. Mr Siaka SIDIBE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 3. Mr Sounkalo DAO | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 4. Mr. Daouda K. MINTA | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 5. Mr Boubacar TOGO | Pédiatrie |
| 6. Mr Saharé FONGORO | Néphrologie |
| 7. Mr. Moussa T. DIARRA | Gastro-entérologie – Hépatologie |
| 8. Mr Cheick Oumar GUINTO | Neurologie |
| 9. Mr Ousmane FAYE | Dermatologie |
| 10. Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA | Neurologie |
| 11. Mr Yacouba TOLOBA | Pneumo-Phtisiologie Chef de DER |
| 12. Mme Mariam SYLLA | Pédiatrie |
| 13. Mme Fatoumata DICKO | Pédiatrie |
| 14. Mme KAYA Assétou SOUCKO | Médecine Interne |

2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| 1. Mr Abdoul Aziz DIAKITE | Pédiatrie |
| 2. Mr Idrissa Ah. CISSE | Rhumatologie |
| 3. Mr Mamadou B. DIARRA | Cardiologie |
| 4. Mr Ilo Bella DIALL | Cardiologie |
| 5. Mr Ichaka MENTA | Cardiologie |
| 6. Mr Souleymane COULIBALY | Cardiologie |
| 7. Mr Anselme KONATE | Hépatogastro-entérologie |
| 8. Mr Souleymane COULIBALY | Psychologie |

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| 9. Mr Bah KEITA | Pneumologie-Phtisiologie |
| 10. Mr Japhet Pobanou THERA | Médecine Légale/Ophthalmologie |
| 11. Mr Mahamadou DIALLO | Radiodiagnostic imagerie médicale |
| 12. Mr Adama Aguisa DICKO | Dermatologie |

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| 1. Mr Mahamadoun GUINDO | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 2. Mr Salia COULIBALY | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 3. Mr Koniba DIABATE | Radiothérapie |
| 4. Mr Adama DIAKITE | Radiothérapie |
| 5. Mr Aphou Sallé KONE | Radiothérapie |
| 6. Mr Mody Abdoulaye CAMARA | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 7. Mr Mamadou N'DIAYE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 8. Mme Hawa DIARRA | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 9. Mr Issa CISSE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 10. Mr Mamadou DEMBELE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 11. Mr Ouncoumba DIARRA | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 12. Mr Ilias GUINDO | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 13. Mr Abdoulaye KONE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 14. Mr Alassane KOUMA | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 15. Mr Aboubacar Sidiki N'DIAYE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 16. Mr Souleymane SANOGO | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 17. Mr Ousmane TRAORE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 18. Mr Boubacar DIALLO | Médecine Interne |
| 19. Mme Djenebou TRAORE | Médecine Interne |
| 20. Mr Djibril SY | Médecine Interne |
| 21. Mme Djénéba DIALLO | Néphrologie |
| 22. Mr Hamadoun YATTARA | Néphrologie |
| 23. Mr Seydou SY | Néphrologie |
| 24. Mr Hamidou Oumar BA | Cardiologie |
| 25. Mr Massama KONATE | Cardiologie |
| 26. Mr Ibrahima SANGARE | Cardiologie |
| 27. Mr Youssouf CAMARA | Cardiologie |

28. Mr Samba SIDIBE	Cardiologie
29. Mme Asmaou KEITA	Cardiologie
30. Mr Mamadou TOURE	Cardiologie
31. Mme Coumba Adiaratou THIAM	Cardiologie
32. Mr Mamadou DIAKITE	Cardiologie
33. Mr Boubacar SONFO	Cardiologie
34. Mme Mariam SAKO	Cardiologie
35. Mr Hourouma SOW	Hépto-Gastro-entérologie
36. Mme Kadiatou DOUMBIA	Hépto-Gastro-entérologie
37. Mme Sanra Déborah SANOGO	Hépto-Gastro-entérologie
38. Mr Issa KONATE	Maladies Infectieuses et Tropicales
39. Mr Abdoulaye Mamadou TRAORE	Maladies infectieuses et tropicales
40. Mr Yacouba CISSOKO	Maladies infectieuses et tropicales
41. Mr Garan DABO	Maladies infectieuses et tropicales
42. Mr Jean Paul DEMBELE	Maladies infectieuses et tropicales
43. Mr Seydou HASSANE	Neurologie
44. Mr Guida LANDOURE	Neurologie
45. Mr Thomas COULIBALY	Neurologie
46. Mr Mamadou A. C. CISSE	Médecine d'Urgence
47. Mr Adama Seydou SISSOKO	Neurologie-Neurophysiologie
48. Mr Dianguina dit Noumou SOUMARE	Pneumologie
49. Mme Khadidia OUATTARA	Pneumologie
50. Mr Pakuy Pierre MOUNKORO	Psychiatrie
51. Mr Souleymane dit Papa COULIBALY	Psychiatrie
52. Mr Siritio BERTHE	Dermatologie
53. Mme N'Diaye Hawa THIAM	Dermatologie
54. Mr Yamoussa KARABENTA	Dermatologie
55. Mr Mamadou GASSAMA	Dermatologie
56. Mr Belco MAIGA	Pédiatrie
57. Mme Djeneba KONATE	Pédiatrie
58. Mr Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
59. Mr Karamoko SACKO	Pédiatrie

- | | |
|----------------------------------|--|
| 60. Mme Fatoumata Léonie DIAKITE | Pédiatrie |
| 61. Mme Lala N'Drainy SIDIBE | Pédiatrie |
| 62. Mme SOW Djénéba SYLLA | Endocrinologie, Maladies métaboliques et Nutrition |
| 63. Mr Djigui KEITA | Rhumatologie |
| 64. Mr Souleymane SIDIBE | Médecine de la Famille/Communautaire |
| 65. Mr Drissa Mansa SIDIBE | Médecine de la Famille/Communautaire |
| 66. Mr Salia KEITA | Médecine de la Famille/Communautaire |
| 67. Mr Issa Souleymane GOITA | Médecine de la Famille/Communautaire |

4. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|---------------------------|----------------------|
| 1. Mr Boubacari Ali TOURE | Hématologie Clinique |
|---------------------------|----------------------|

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

- | | |
|-----------------------|--|
| 1. Mr Seydou DOUMBIA | Epidémiologie |
| 2. Mr Hamadoun SANGHO | Santé Publique, Chef de D.E.R. |
| 3. Mr Samba DIOP | Anthropologie Médicale et Ethique en santé |

2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|-----------------------|
| 1. Mr Cheick Oumar BAGAYOKO | Informatique Médicale |
|-----------------------------|-----------------------|

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|--------------------------------|
| 1. Mr Hammadoun Aly SANGO | Santé Publique |
| 2. Mr Ousmane LY | Santé Publique |
| 3. Mr Ogobara KODIO | Santé Publique |
| 4. Mr Oumar THIERO | Biostatistique/Bioinformatique |
| 5. Mr Chieck Abou COULIBALY | Epidémiologie |
| 6. Mr Abdrahamane COULIBALY | Anthropologie médicale |
| 7. Mr Moctar TOUNKARA | Epidémiologie |
| 8. Mr Nouhoum TELLY | Epidémiologie |
| 9. Mme Lalla Fatouma TRAORE | Santé Publique |
| 10. Mr Sory Ibrahim DIAWARA | Epidémiologie |

4. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| 1. Mr Seydou DIARRA | Anthropologie Médicale |
| 2. Mr Abdrahamane ANNE | Bibliothéconomie-Bibliographie |
| 3. Mr Mohamed Mounine TRAORE | Santé communautaire |
| 4. Mr Housseini DOLO | Epidémiologie |
| 5. Mr. Souleymane Sékou DIARRA | Epidémiologie |
| 6. Mr Yéya dit Sadio SARRO | Epidémiologie |
| 7. Mr Bassirou DIARRA | Recherche Opérationnelle |
| 8. Mme Fatoumata KONATE | Nutrition et Diététique |
| 9. Mr Bakary DIARRA | Santé publique |

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

- | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Mr Ousseynou DIAWARA | Parodontologie |
| 2. Mr Amsalah NIANG | Odonto Préventive et Sociale |
| 3. Mr Souleymane GUINDO | Gestion |
| 4. Mme MAIGA Fatoumata SOKONA | Hygiène du Milieu |
| 5. Mr Rouillah DIAKITE | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| 6. Mr Alou DIARRA | Cardiologie |
| 7. Mme Assétou FOFANA | Maladies infectieuses |
| 8. Mr Abdoulaye KALLE | Gastroentérologie |
| 9. Mr Mamadou KAREMBE | Neurologie |
| 10. Mme Fatouma Sirifi GUINDO | Médecine de Famille |
| 11. Mr Alassane PEROU | Radiologie |
| 12. Mr Boubacar ZIBEIROU | Physique |
| 13. Mr Boubakary Sidiki MAIGA | Chimie Organique |
| 14. Mme Daoulata MARIKO | Stomatologie |
| 15. Mr Issa COULIBALY | Gestion |
| 16. Mr Klétigui Casmir DEMBELE | Biochimie |
| 17. Mr Souleymane SAWADOGO | Informatique |
| 18. Mr Brahima DICKO | Médecine Légale |
| 19. Mme Tenin KANOUTE | Pneumologie-Phtisiologie |
| 20. Mr Bah TRAORE | Endocrinologie |
| 21. Mr Modibo MARIKO | Endocrinologie |

22. Mme Aminata Hamar TRAORE	Endocrinologie
23. Mr Ibrahim NIENTAO	Endocrinologie
24. Mr Aboubacar Sidiki Tissé KANE	OCE
25. Mme Rokia SANOGO	Médecine Traditionnelle
26. Mr Benoit Y KOUMARE	Chimie Générale
27. Mr Oumar KOITA	Chirurgie Buccale
28. Mr Mamadou BA	Chirurgie Buccale
29. Mr Baba Diallo	Epidémiologie
30. Mr Mamadou WELE	Biochimie
31. Mr Djibril Mamadou COULIBALY	Biochimie
32. Mr Tietie BISSAN	Biochimie
33. Mr Kassoum KAYENTA	Méthodologie de la recherche
34. Mr Babou BAH	Anatomie

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Lamine GAYE	Physiologie
-----------------	-------------

DÉDICACES ET REMERCIEMENTS

Je dédie ce travail à :

À DIEU le père Tout Puissant

Merci seigneur pour tes merveilles dans ma vie, je te dédie ce travail papa car tu as rendu possible sa réalisation, je te suis reconnaissante d'avoir déversé tes grâces sur moi au quotidien. Je ne peux que te rendre grâce papa ...Toi qui es t'assis sur ton trône élevé pour l'éternité. Amen Amen ... !!

À Mon Oncle Mr KOUEKAM EMMANUEL

Toi qui as toujours cru en moi, toi qui n'as jamais cessé de me soutenir, tu as été l'Objet de mon désir de réussite, reçois la profonde reconnaissance de ta fille que je suis et sois toujours fier de moi car ce travail est le fruit de tes efforts, Papa Emma que le Dieu tout puissant te donne longue vie et ne cesse de te bénir.

Remerciements

À Mon Père Mr MADOU TOURE

Toi qui as été un conseiller et un ami pour moi ta fille, je ne cesserai de te dire merci pour tous tes prières et tes conseils qu'ALLAH te donne longue vie.

À ma Mère Mme FANKAM VEGELINE

Ma copine de toujours, ma grande sœur, ma mère tu connais toute l'affection que j'ai pour toi, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu dans mes bons et pires moments de la vie, maman que le seigneur te donne longue vie.

À Ma Grand-Mère Feu WELADJI MONIQUE

Ma grande mère chérie tu n'as pas pu voir l'accomplissement de la fin de ce travail, mais tes prières et tes bénédictions m'ont accompagné durant ce long parcours, que le seigneur t'accueille dans son paradis et te donne le repos éternel.

À FAMILLE WELADJI

Vous qui m'avez vu naître recevez ma reconnaissance et ma gratitude pour tous vos efforts et tout l'amour que vous me donnez au quotidien, grâce à vous je suis ce que je suis aujourd'hui
que le seigneur

vous bénisse et vous protège merci pour tout.

À FAMILLE TOURE

Vous qui m'avez accueilli les bras ouverts recevez ma sincère reconnaissance et mon profond respect, qu'Allah vous rende vos bienfaits.

À ma Tante Mme TOURE FATOUMATA

Je ne peux rien dire que merci pour tous, femme au grand cœur qu'Allah te donne longue vie.

À ma Marraine Mme TEPI KAMENI ANNE MARIE

Maman l'amour et la complicité que le seigneur a créée entre nous nul ne pourra le changer, merci pour tes prières et tes bénédictions que le seigneur te donne longue vie.

À ma Tante Dr GODZICK- NJOMGANG GISELE

Maman reçoit ma profonde reconnaissance pour tes prières et tes conseils que le DIEU d'Israël te donne longue vie.

À MES AMIES ET SŒURS (Dr AICHA Dega, Dr AWA Bazi, Mlle LAURA Djeumo)

Vous avez été les sœurs que je n'ai pas eues, mes confidentes et mes conseillères, merci pour tous vos prières que le seigneur nous garde toujours ensemble dans la sante et dans l'entente.

À ma sœur Mlle MONKAM KOLOKO JUDITH

Merci ma chérie pour ton sens de l'amitié, tous les moments privilégiés passés ensemble, plus qu'une amie t'es une sœur pour moi.

À Mr TIENCHEU TCHAWÉ FRANCIS

Mon grand frère, mon ami, mon confident reçoit ma gratitude et ma reconnaissance pour tes efforts et tes conseils, que le seigneur te bénisse et accomplit ses bienfaits dans ta vie.

À MES ENFANTS DE BAMAKO (Ange, Samiera, Kévine, Lurna, Ivana, Arthur)

Merci pour votre considération et l'estime que vous me portez, soyez bénis.

À Mon groupe d'étude (Danielle, Carole, Marcelle, Willy, Jaurel, Borel)

Je ne cesserai jamais de remercier le seigneur de vous avoir mis sur mon chemin, merci pour ces moments de partage de connaissances et d'humour.

À Ma cour : le Wouri (Dr Adhémar, Dr Rachel, Dylan, Jordan, Loïc, Ange, Samuel, Benedicte, Valérie, Tatiana, Dr Franck fontaine, Vanessa, Henga , Dr Tatiana ,Arthur)

Merci pour votre considération et tous les bons moments de faux rires.

À tous mes maîtres du service de Médecine Interne : Pr Kaya Assetou Soukho, Dr Menta Djénebou Traoré, Dr Djibril Sy.

Ce travail représente l'accomplissement de votre vocation, qu'il soit l'expression de ma

profonde gratitude !

Notre séjour au service m'a permis d'apprécier en vous vos imminentes qualités humaines et scientifiques.

Aux médecins internistes : Dr Mamadou Mallé, Dr Cissoko Mamadou.

Votre rigueur dans la démarche scientifique et votre souci du travail bien fait à l'image de vos maîtres, font de vous d'excellents médecins internistes.

Veillez accepter chers internistes, l'expression de ma profonde gratitude, ma considération distinguée et particulière.

Aux DES du service de Médecine Interne : Dr Oumar Abdoul Aziz Cissé, Dr Romuald Nyanke, Dr Diarra, Dr Diassana, Dr Sanafo, Dr Nouhoum Koné, Dr Sékou Landouré, Dr Aoua Diarra, Dr Stéphane Loique Djeugoue, Dr Oumou. Dr Adama, Dr Kone Yacouba.

Chers aînés, les mots me manquent pour vous témoigner ma reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous m'avez apporté, mais aussi, la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de m'encadrer.

Aux Majors du service et à tout le personnel du service de médecine interne.

Merci pour avoir participé à ma formation

A tout le personnel du service de médecine interne du CHU POINT G :

Merci pour la rigueur de l'encadrement et merci pour la convivialité. Pardon pour mes écarts de langages et de conduites.

À mes collègues, faisant fonction d'internes au service de médecine interne du CHU POINT G : particulièrement à Amara Touré, Camara Samba, Marcelle Paule, Moussa Coulibaly, Cynthia Sendjon, Mariette Anadje, Serge Tchuenté, Aboubacar Sidi, Tapily, Trevis Boua, Mme Diallo, Sylvie, Rose, Prince, Carole Makougoum.

Votre collaboration m'a rendu un grand service. Merci pour ces moments chaleureux et mémorables. Merci pour tous les moments passés ensemble.

À l'Association des Élèves, Étudiants et Stagiaires Camerounais au Mali « AEESCM » :

Tu as facilité mon intégration sur cette terre d'accueil et m'a permis de m'épanouir au sein
d'une nouvelle

famille : la promotion ALSACE. Un seul mot : merci !

**À ma chère promotion « ALSACE » : Allons Loyalement et Solidairement Avec
Courage vers l'Excellence.**

L'adversité nous a rassemblées en cette terre, mais tous ensemble, nous avons su transcender cette opposition pour laisser place à une belle amitié que les années n'ont fait que bonifier. Ce jour, je vous dis merci pour tous les bons moments passés ensemble, pour toute l'aide et le soutien que chacun de vous m'a accordé.

À toute la 11ème Promotion du numéris clausus :

Quelle douloureuse séparation ! Dans cette promotion j'ai rencontré des personnes merveilleuses, connu des expériences enrichissantes et découverte tellement de cultures. Je voudrai dire un grand merci à chacun de vous en particulier.

Bonne chance à chacun dans la vie professionnelle !

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

À notre Maître et président du jury

Professeur Souleymane Coulibaly

- ✓ Maître de conférences Agrégé en Cardiologie à la FMOS,
- ✓ Spécialiste en pathologies Cardiovasculaires,
- ✓ Médecin chef de la polyclinique des armées de Kati,
- ✓ Membre de la SOMACAR,
- ✓ Membre de la SOMaMeM (société malienne de Médecine Militaire),
- ✓ Colonel de l'Armée Malienne,
- ✓ Membre du Collège Ouest Africain des Médecins,
- ✓ Membre associé de la société française de Cardiologie,
- ✓ Rédacteur en chef de la revue malienne de Médecine Militaire (ReMaMeM),
- ✓ Chef de service de Cardiologie du CHUdu Point G.

Cher Maître,

Permettez-nous de vous remercier pour ce grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Votre qualité d'écoute, de compréhension et votre simplicité sont admirables.

Votre rigueur dans le travail, votre sens élevé du devoir de vos qualités scientifiques, votre disponibilité associée à vos valeurs humaines font de vous un maître exemplaire.

Recevez ici, cher maître, le témoignage de notre profonde gratitude.

À notre Maître et Juge

Dr. MENTA Djénébou TRAORE

- ✓ Spécialiste en Médecine Interne,
- ✓ Membre de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA),
- ✓ Maître Assistant en Médecine Interne à la FMOS,
- ✓ Praticienne hospitalière au CHU Point G,
- ✓ Diplômée de l'université Paris VI sur la prise en charge du VIH,
- ✓ Formation Post graduée en hépato- gastro-entérologie Mohamed V Maroc,
- ✓ Diplôme universitaire (DU) en drépanocytose FMOS.

Chère maître,

Nous sommes très honorées de vous avoir dans ce jury, nous admirons vos qualités scientifiques et humaines, votre courtoisie et votre sympathie font de vous une scientifique admirable. Veuillez recevoir ici, chère maître l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre Maître et co-directeur

Docteur Djibril Sy

- ✓ Maître-assistant en Médecine Interne à la FMOS,
- ✓ Diplômé en médecine gériatrique de l'université de Rouen et de paris VI en France,
- ✓ Praticien hospitalier au CHU point G,
- ✓ Membre de la Société Médecine Interne du Mali (SOMIMA),
- ✓ Ancien interne des hôpitaux de Bamako.

Cher Maître,

Votre disponibilité permanente, votre générosité, et votre rigueur scientifique ont tout le temps suscité notre admiration., vous avez été toujours soucieux de notre formation, Trouvez ici cher maître, le témoignage de notre profonde gratitude et de notre plus grand respect. Qu'Allah le tout Puissant vous bénisse et vous comble de sa grâce.

À notre Maître et Directrice

Professeur KAYA Assétou SOUKHO

- ✓ Professeur Titulaire de Médecine Interne à la FMOS,
- ✓ Première femme agrégée en Médecine Interne au Mali,
- ✓ Chef du service de Médecine Interne du CHU Point G,
- ✓ Spécialiste en Endoscopie Digestive,
- ✓ Titulaire d'une attestation en Epidémiologie Appliquée,
- ✓ Spécialiste en Médecine Interne de l'université de Cocody (Cote d'Ivoire),
- ✓ Diplômée de formation post-graduée en gastro-entérologie de l'Organisation Mondiale de Gastro-entérologie (OMGE) à Rabat (Maroc),
- ✓ Titulaire d'un certificat de formation de la prise en charge du diabète et complications, à Yaoundé (Cameroun),
- ✓ Membre du bureau de la Société Africaine de Médecine Interne (SAMI),
- ✓ Membre du bureau de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA).

Chère Maître,

Nous avons retrouvé en vous un guide, votre amour pour le travail bien fait, vos qualités scientifiques et humaines ont suscités en nous une grande admiration. Vous nous avez appris à travailler avec méthode et efficacité. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de diriger notre travail, malgré vos multiples occupations. Trouvez ici cher maître, le témoignage de notre profonde gratitude et de notre plus grand respect. Qu'Allah vous accorde toutes ses grâces et vous assiste tout au long de votre carrière.

LISTES DES ABREVIATIONS

AFSSAPS	: agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ANMS	: agence nationale de sûreté du médicament
AVC	: accident vasculaire cérébral
AVK	: antivitamine K
CCP	: concentrés de complexe prothrombinique
ELISA	: enzyme linked immunosorbent assay
ENEIS	: étude nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins
EP	: embolie pulmonaire
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire
HNF	: héparine non fractionnée
HPIA	: heparin platelet induced antibodies
IDM	: infarctus du myocarde
INR	: international normalized ratio
IR	: insuffisance rénale
LVAD	: Left ventricular assistance dispositif
MTEV	: maladie thrombo-embolique veineuse
NACO	: nouveaux anticoagulants oraux
AOD	: anticoagulants oraux directs
NFS	: numération formule sanguine
OMS	: organisation mondiale de la santé
SCA	: syndrome coronarien aigu
SRA	: sérotonine radiomarquée
SRLF	: société de réanimation de langue française
TAP	: test d'agrégation plaquettaire
TCA	: temps de céphaline activé
TIH	: thrombopénie induit par l'héparine
TP	: taux de prothrombine
tPA	: activateur tissulaire du plasminogène
TVP	: thrombose veineuse profonde
UPA	: urokinase plasmatique activateur
UGD	ulcère gastroduodénale
HTA	hypertension artérielle

VIH virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : schéma général de l'hémostase	5
Figure 2 :lien entre l hemostase primaire et l hemostase secondaire.....	8
Figure 3 : Illustration du Test d'agrégation plaquettaire (TAP) [34].	30
Figure 4 : répartition des malades selon le sexe	44
Figure 5 : Répartition des patients selon la tranche d'âge	44
Figure 6 : Répartition des patients selon le statut matrimonial	45

Liste des tableaux

Tableau I: Tableau des facteurs de la coagulation.....	6
<u>Tableau II</u> : Caractéristiques pharmacologiques des AVK	12
<u>Tableau III</u> : Avantages et inconvénients des N.A.C.O. (Tableau personnel à partir des références [30,31]	19
<u>Tableau IV</u> : Répartition des patients selon la profession	45
<u>Tableau V</u> : Répartition des patients selon le niveau de scolarisation.....	46
<u>Tableau VI</u> : Répartition des patients selon le lieu de Résidence.....	46
<u>Tableau VII</u> : Répartition des patients selon les Antécédents médico-chirurgicaux	47
Tableau VIII: Répartition des patients selon le but du traitement anticoagulant	47
Tableau IX : Répartition des patients selon le traitement anticoagulant utilisé	48
Tableau X: Répartition des patients selon l'indication du traitement anticoagulant	49
Tableau XI: Répartition des patients selon la durée du traitement anticoagulant	49
Tableau XII: Répartition des patients selon le traitement associé.....	50
Tableau XIII: Répartition des patients selon le taux de prothrombine avant le traitement anticoagulant	50
Tableau XIV: Répartition des patients selon le taux de prothrombine après le traitement anticoagulant	50
Tableau XV: Répartition des patients selon le taux de plaquette avant le traitement anticoagulant	51
Tableau XVI: Répartition des patients selon le taux de plaquettes après le traitement anticoagulant ..	51
Tableau XVII : Répartition des patients selon le débit de filtration glomérulaire avant le traitement anticoagulant	52
Tableau XVIII: Répartition des patients selon le débit de filtration glomérulaire après le traitement anticoagulant	52
Tableau XIX: Répartition des patients selon l'INR du malade au moment des complications.....	53
Tableau XX: Répartition des patients selon les complications retrouvées.....	53
Tableau XXI: Répartition des patients selon la conduite à tenir.....	53
Tableau XXIV: Relation entre les complications et le traitement associé	55
Tableau XXV: Relation entre les complications et le sexe	55
Tableau XXVI: Relation entre les complications et l'indication du traitement anticoagulant.....	56
Tableau XXVII: Relation entre les complications et le traitement anticoagulant	57

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
Questions de recherche :	3
Hypothèses de recherche :	3
OBJECTIFS	4
1. GÉNÉRALITÉS	5
1.1 Rappel sur la physiologie de la coagulation	5
1.2 L'hémostase primaire	5
1.3 La coagulation	6
1.3.1 Les facteurs de la coagulation	6
1.3.2 La cascade de la coagulation	7
1.3.3 La régulation de la coagulation	8
1.4 La fibrinolyse	8
1.5 Les anticoagulants	9
1.6 Héparine	9
1.7 Les antivitamines K.....	11
1.7.1 Mécanisme d'action	11
1.7.2 La pharmacocinétique des AVK.....	11
1.7.3 Indications	12
✓ Fibrillation auriculaire	12
✓ Valvulopathies	13
✓ Infarctus du myocarde	13
✓ Maladie thromboembolique veineuse.....	13
✓ Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	14
✓ Prévention des thromboses sur cathéter central.....	14
1.9.1 Pharmacologie des N.A.C.O.....	15
➤ Action directe	15
➤ Action spécifique	15
➤ Compétitifs	16
➤ Action réversible.....	16
➤ Pharmacocinétique	16
1.9.2 Dabigatran éteixilate	16
1.9.3. Rivaroxaban	17
1.9.4. Apixaban.....	17

Population à risque.....	18
✓ Insuffisants hépatiques	18
✓ Insuffisants rénaux	18
✓ Personnes âgées.....	18
✓ Patients de poids extrêmes	19
1.7.3 Les Complications Liées aux antivitamines K	19
b. Les accidents hémorragiques	20
c. Accidents thromboemboliques [51].....	22
d. Autres Complications des antivitamines K.....	23
1.8.3 Complications liées aux autres anticoagulants	23
➤ Accident lié à l'administration de fondaparinux	23
➤ Accidents liés aux inhibiteurs directs de la thrombine [51]	23
1.7.4 Les complications liées à Héparine.....	24
a. Hémorragie.....	24
b. Résistance à l'héparine (RH).....	25
c.1 Définition	26
c.2 Types de résistance.....	26
c. Manifestations dermatologiques	27
d. Les réactions allergiques	27
e. Ostéoporose	27
f. Perturbations métaboliques.....	27
h. Thrombopénie induite par l'héparine	27
a.1 Définition	27
a.2 Classification.....	28
Diagnostic biologique	28
c.3 Conduite à tenir face à une résistance à l'héparine	31
✓ Manifestations cliniques de la TIH	33
2. METHODOLOGIE.....	35
2.1 Cadre et lieu d'étude	35
2.2 Type d'étude et période d'étude.....	39
2.3 Population d'étude	39
2.4 Echantillonnage	39
2.5 Technique et recueil des données	39
2.6 Saisie et Analyse des données	40
2.7 Aspects éthiques.....	40

3	RESULTATS	44
4	COMMENTAIRES ET DISCUSSION	58
	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	61
	Conclusion	61
	Recommandations	62
	RÉFÉRENCES	63
	ANNEXES	68
	Fiche d'enquête.....	68
	Fiche signalétique	70

INTRODUCTION

Les traitements anticoagulants (également appelés fluidifiants du sang) visent à empêcher la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins. Les traitements anticoagulants sont prescrits en cas de phlébite, d'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde, troubles du rythme cardiaque et chez les personnes qui ont une valve cardiaque artificielle.[1]

Il existe deux familles d'anticoagulants : les anticoagulants injectables et les anticoagulants par voie orale. Les anticoagulants injectables comprennent principalement les héparines de bas poids moléculaire, l'héparine standard ou non fractionnée et un antithrombotique, le fondaparinux. Ils permettent une action rapide et s'administrent pour une durée limitée. Les anticoagulants par voie orale les plus courants et les plus anciens sont les antivitamines K ou AVK. Ils sont utilisés dans le traitement ou la prévention de l'accident thromboembolique et lorsqu'un traitement anticoagulant est nécessaire pour une longue durée, voire toute la vie.

Une nouvelle classe d'anticoagulants oraux, appelée anticoagulants oraux directs ou nouveaux anticoagulants oraux (NACO) est disponible depuis 2009. Elle comprend actuellement 3 molécules : apixaban, rivaroxaban et le dabigatran.[1]

Les maladies cardiovasculaires étaient la première cause de mortalité dans le monde ; leur incidence augmentait dans tous les pays. Les anticoagulants, pierre angulaire dans leur prise en charge, sont responsables de complications non négligeables. Elles sont même la première cause d'hospitalisation pour iatrogénie dans les pays développés [2].

En 2014 une étude européenne publiée dans l'European Heart Journal rapporte que les pathologies cardiovasculaires étaient la première cause de mortalité en Europe et étaient alors responsables de 4,1 millions de décès par an [3].

En France la morbi mortalité induite par les antivitamines K était préoccupante. En effet 12 à 13% des hospitalisations soient près de 17000 hospitalisations par an étaient dues aux hémorragies sous AVK. Les enquêtes de ENEIS (étude nationale sur les évènements indésirables graves liées aux soins) en 2005 et 2009 soutenaient que les AVK, faisaient partie des médicaments les plus pourvoyeurs d'accidents iatrogènes graves. Les données de ANSM (agence nationale de sureté du médicament) stipulaient que les AVK étaient responsables de 5000 décès par an suite aux hémorragies induites [4].

En France une étude a été réalisée en 2017 sur les facteurs de risque d'hémorragies majeures sous association de traitements antithrombotiques pour envisager une prescription plus

individualisée de ces associations. Dans cette étude 73 patients ont pu être inclus avec un âge moyen de 77ans. L'évènement hémorragique a motivé une prise en charge en urgence chez 57,5% d'entre eux [5].

Aux Etats-Unis en 2020 une étude réalisée sur le traitement anticoagulant et les complications hémorragiques chez les patients atteints de dispositifs d'assistance ventriculaire gauche (LVAD) a retrouvé que les saignements ont représenté la cause la plus fréquente de réadmission après l'implantation de la LVAD. Les saignements postopératoires précoces, nécessitant fréquemment une réopération, ont été décrits comme se présentant chez 6% - 69% des patients de LVAD tandis que 30% des patients étaient éprouvés par des complications hémorragiques majeures au-delà de la phase postopératoire [6].

Une étude descriptive rétrospective réalisée en 2020 au service de cardiologie du CHU de Casablanca Ibn Rochd sur une période de deux ans a montré que les hématomes des parties molles et les hémorragies digestives étaient les formes les plus fréquentes d'accidents hémorragiques. Une instabilité hémodynamique a été retrouvée chez deux patients. La conduite thérapeutique était différente selon les cas mais axée sur l'arrêt des AVK, l'administration de vitamine K, la transfusion de cellules sanguines et de plasmas frais congelés. L'étude a retrouvé dans 86% des cas une bonne évolution avec un taux de mortalité de 13% pendant la phase aigüe de l'accident hémorragique [7].

Une étude faite au Burkina Faso en 2012 a retrouvé une fréquence d'accidents aux anticoagulants de 8,26% dont 63,16% liés aux AVK contre 36,84% aux HBPM [8].

Au Mali une étude faite par Simpara en 2009 sur l'audit de la prophylaxie des maladies thromboemboliques veineuses au CHU du Point G, a montré que le syndrome hémorragique était la contre-indication recherchée par 93,1% des audités avant toute anticoagulation à visé préventive ; 58,3% des médecins avaient observé des évènements hémorragiques avec les anticoagulants. Cependant 90,3% ont affirmé qu'ils n'avaient pas de protocoles écrits de PEC des accidents des anticoagulants dans leur service. Il ressort de ce résultat que les hémorragies étaient la hantise des audités et l'élaboration d'un protocole écrit de prise en charge de ces accidents avec accès à tout moment aux antagonistes nécessaires contribuerait à mieux les gérer [9].

Devant l'augmentation de la prescription des anticoagulants depuis quelques années alors que très peu d'études ont été réalisées afin d'identifier les éventuelles complications liées à leur utilisation. Il nous paraît alors judicieux de réaliser une étude dans le service de médecine interne du CHU Point G afin d'étudier les éventuelles complications liées aux anticoagulants.

Questions de recherche :

- Quelles sont les complications liées à utilisation des anticoagulants dans le service de médecine interne du CHUdu Point G ?

Hypothèses de recherche :

- Les complications sont liées à l'utilisation des anticoagulants.
- La prise en charge des complications liées à l'utilisation des anticoagulants pourrait être un problème vu la rapidité avec laquelle le pronostic vital est engagé

OBJECTIFS

➤ **Objectif général :**

- Etudier les complications liées à l'utilisation des anticoagulants dans le service de médecine interne du CHU du Point G.

Objectifs spécifiques :

- Déterminer la fréquence des complications liées à l'utilisation des anticoagulants dans le service de médecine interne.
- Identifier les principales complications retrouvées.
- Identifier les indications des traitement anticoagulants.

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Rappel sur la physiologie de la coagulation

Hémostase est l'ensemble des mécanismes qui s'opposent aux saignements ou aux thromboses spontanées. Elle permet à la fois l'arrêt d'une hémorragie et la reperméabilisation des vaisseaux après une effraction vasculaire [10].

Hémostase résulte de trois processus complémentaires :

- L'hémostase primaire
- La coagulation
- La fibrinolyse

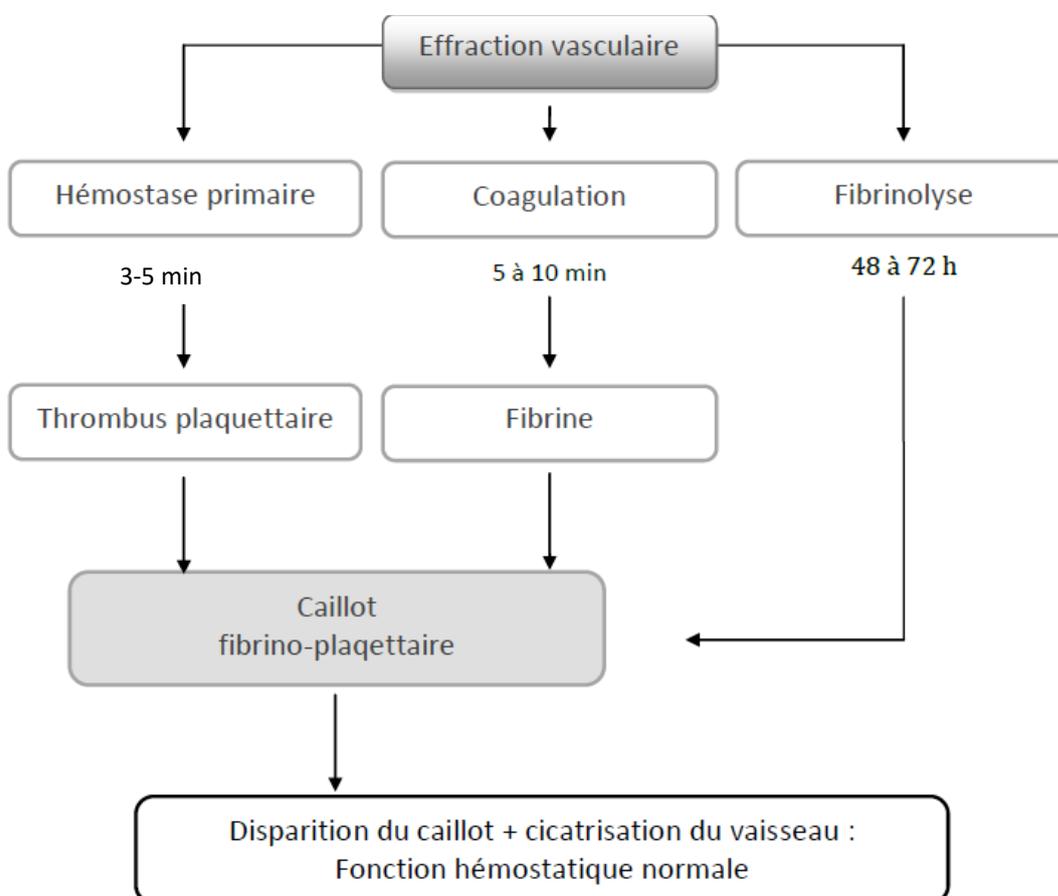


Figure 1 : schéma général de l'hémostase

1.2 L'hémostase primaire

L'hémostase primaire est un processus physiologique essentiel au maintien de la fluidité du sang. Elle représente l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les facteurs de la coagulation.

Endothélium vasculaire est une surface non thrombogène à l'état physiologique, composé d'une monocouche de cellules endothéliales qui tapissent la lumière des vaisseaux.

Lors d'une brèche vasculaire, l'endothélium est endommagé et le sous-endothélium est soudainement exposé à la circulation. Les plaquettes vont adhérer à cette surface thrombogène composée de collagène et de protéines adhésives telles que la fibronectine, la thrombospondine et la laminine.

Cette adhésion se fait grâce à l'interaction d'un complexe glycoprotéique de la membrane plaquettaire, le récepteur P 1b, avec le facteur von willebrand, présent à la surface du sous endothélium.

Activation des plaquettes initiée par l'adhésion est renforcée par l'ADP, libéré par les tissus lésés et par le tromboxane A₂, issu de l'hydrolyse des phospholipides membranaires. Les ensuit une activation plaquettaire avec changement de conformation des récepteurs GP IIb-IIIa. Les plaquettes activées vont libérer le contenu de leurs granules provoquant le recrutement d'autres plaquettes.

Les plaquettes s'agrègent grâce à la formation de ponts entre le fibrinogène circulant et les récepteurs GP IIb- IIIa. Ceci forme progressivement le clou plaquettaire, appelé également thrombus blanc, qui permet l'obstruction de la brèche [10,11].

1.3 La coagulation

La coagulation est le processus qui aboutit à la formation de fibrine nécessaire à la consolidation du clou plaquettaire. Il agit d'une séquence de réactions enzymatiques permettant l'activation de facteurs plasmatiques inactifs en protéases actives.

1.3.1 Les facteurs de la coagulation

La plupart des facteurs de la coagulation sont des protéines synthétisées dans le foie sous forme monocaténaire, excepté le facteur XI qui est bicaténaire. Les facteurs II, VII, XI et X sont vitamines K dépendants ils subissent dans l'hépatocyte, une gamma-carboxylation sous l'action d'une carboxylase ayant la vitamine K pour cofacteur.

L'activation des facteurs de la coagulation se fait par clivage protéolytique et conduit à la formation de protéases bicaténaires, qui possèdent toutes une sérine dans leur site actif.

Tableau I:Tableau des facteurs de la coagulation

N°	Nom	Origine	Fonction
I	Fibrinogène → fibrine (I activée)	Foie et plaquettes	Forme des caillots (fibrine)
II	Prothrombine → Thrombine (II activée)	Foie	Active I, V, VIII, XI, XIII, protéine C, plaquettes Vitamine K dépendant
III	Facteur tissulaire		Active le facteur VII
IV	Calcium	Plasma	Lien phospholipide /facteur
V	Proaccélélerine	Foie et plaquettes	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur Xa
VI	Accélélerine (ancien nom Facteur Va)		
VII	Proconvertine	Foie	Active IX, X Vitamine K dépendant
VIII	Facteur antihémophile A	Foie	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur IX
IX	Facteur Christmas ou antihémophile B	Foie	Active le facteur X Vitamine K dépendant
X	Facteur Stuart Prower	Foie	Active le facteur II Vitamine K dépendant
XI	Facteur Rosenthal	Foie	Active le facteur XII, IX et prékallikréine
XII	Facteur Hageman	Foie	Active prékallikréine et fibrinolyse
XIII	Facteur fibrin stabilizing	Foie, moelle osseuse	Stabilise la fibrine
	Facteur de Willebrand	Plaquettes et cellules endothéliales des vaisseaux	Transporte le facteur VIII Favorise de l'adhésion des plaquettes

1.3.2 La cascade de la coagulation

➤ La voie exogène ou extrinsèque

Le facteur tissulaire est une glycoprotéine transmembranaire. Il est démasqué lors d'une lésion endothéliale ou tissulaire, mais il peut également être exprimé sous l'action des cytokines inflammatoires.

La fixation du facteur VII au facteur tissulaire induit son activation en facteur VIIa. Le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa est le principal initiateur de la coagulation.

Le processus est désigné sous le terme « système extrinsèque » ou « voie exogène » de la coagulation.

➤ La voie endogène ou intrinsèque

Le facteur XIIa permet l'activation du facteur XI, puis le facteur XIa protéolyse le facteur en présence d'ions calcium. La vitesse d'activation du facteur Xa par le facteur IXa est accélérée par la formation d'un complexe enzymatique, le complexe « ténase » formé à la surface des plaquettes activées.

Un complexe similaire au complexe « ténase », le complexe « prothrombinase » formé par les facteurs Xa, Va associés à des ions calcium (Ca²⁺) et des phospholipides PL, est responsable de la génération de thrombine.

Schéma 7

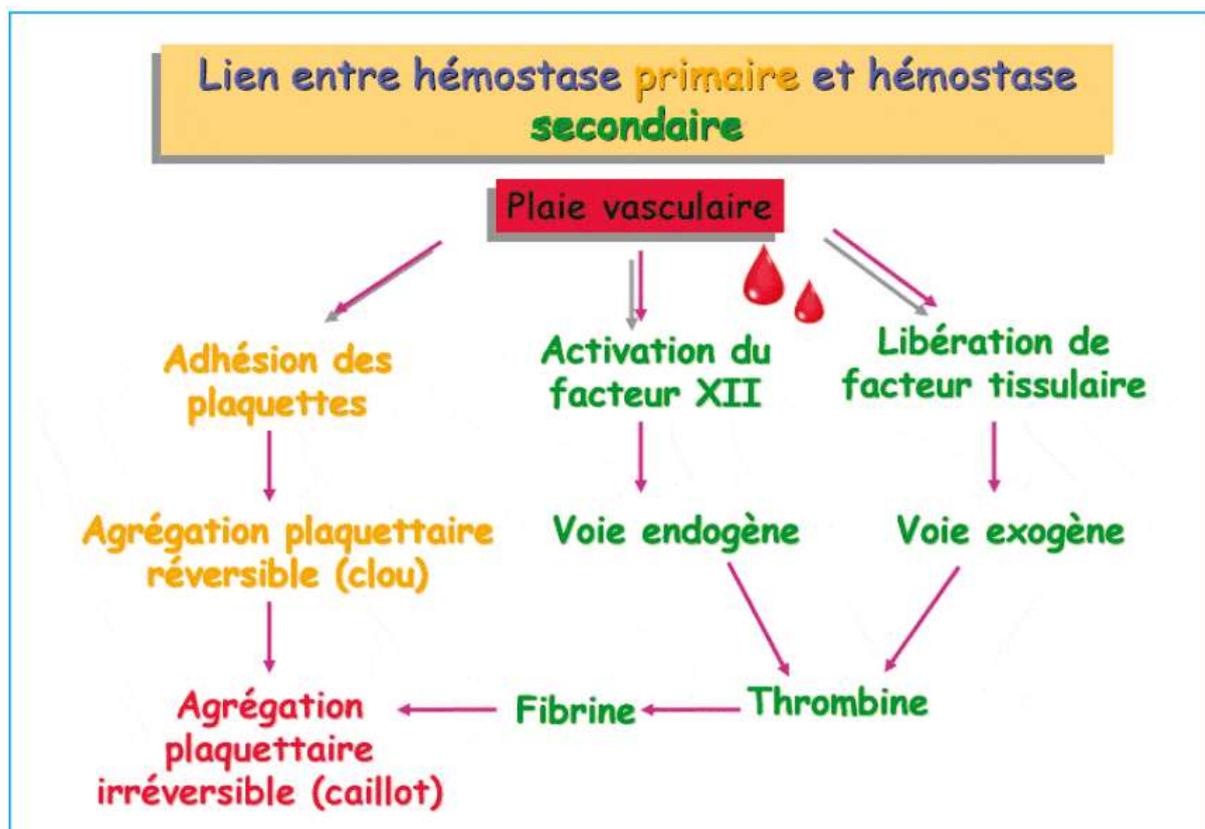


Figure 2: lien entre l'hémostase primaire et l'hémostase secondaire

1.3.3 La régulation de la coagulation

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

L'AT III est un inhibiteur de sérine protéase. Elle inhibe majoritairement la thrombine (IIa) et dans une moindre mesure les facteurs Xa et IXa.

La protéine C est une protéine vitamine K dépendante qui circule sous forme inactive. Elle est activée par la thrombine lorsque cette dernière est liée à une protéine de la surface endothéliale, la thrombomoduline.

La protéine C activée dégrade par protéolyse les facteurs Va et VIIa avec l'aide de son cofacteur, la protéine S.

1.4 La fibrinolyse

Le processus fibrinolytique permet la lyse spécifique du caillot de fibrine. Ce processus fait intervenir une enzyme protéolytique, la plasmine provenant d'un précurseur inactif, le plasminogène.

L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs physiologiques qui sont :

- Le t-PA ou activateur tissulaire du plasminogène, synthétisé et sécrété par les cellules endothéliales. Il active le plasminogène lié à la fibrine.
- Urokinase (u-PA) permet l'amplification de la réaction induite par le t-PA.

Sous l'action de la plasmine, la fibrine est dégradée en produits de dégradation de la fibrine (PDF) qui seront ensuite transformés en D –dimères.

Le facteur XII la stabilise le réseau de fibrine en créant des liaisons covalentes entre acides aminés situés dans le domaine extrémités -terminale de la molécule de fibrine.

Chaque monomère de fibrine est constitué d'un domaine E, en son centre, et d'un domaine D, à ses extrémités [10,11].

1.5 Les anticoagulants

Les médicaments intervenants au niveau de la cascade de la coagulation sont appelés « Anticoagulants ». Ils agissent à différents niveaux mais empêchent toute la formation du caillot de fibrine.

Les héparines agissent en potentialisant l'effet de l'AT III sur les facteurs IIa et Xa.

- Les antivitamines k interviennent en inhibant la formation des facteurs II, VII, IX et X, Vitamines k dépendants.
- Les inhibiteurs directs de thrombine agissent à la fois sur la thrombine circulante et celle liée à un thrombus indépendamment de l'AT III.

Ils sont représentés par les dérivés de l'hirudine (désirudine, bivalirudine et lépirudine) [10,11].

1.6 Les héparines

1.6.1. Définition

Les héparines sont des glycosaminoglycanes, de masse moléculaire variant de 5000 à 30000 daltons, d'origine biologique (particulièrement abondantes dans le foie, d'où son nom héparine), extraites industriellement le plus souvent de la muqueuse intestinale du porc, parfois du parenchyme pulmonaire bovin. On retrouve physiologiquement des molécules d'héparine dans les granules des mastocytes, ainsi qu'à la surface de la cellule endothéliale, de tailles très différentes. À partir d'un produit d'extraction constituant l'héparine non fractionnée (HNF), on obtient, par différents procédés de dépolymérisation, des fractions de

plus faible

masse moléculaire appelées héparines de bas poids moléculaire (HBPM) [12, 13].

1.6.2. Mécanisme d'action

✓ Action sur le système de la coagulation

Les héparines agissent de façon rapide, ce qui en fait un traitement d'urgence. Héparine non fractionnée se lie à l'antithrombine III (ATIII). Ce complexe catalyse l'inactivation de plusieurs enzymes générées au cours de la coagulation en particulier la thrombine (facteur II), le facteur IXa et le facteur Xa.

Il en résulte un allongement du temps de coagulation du plasma mesuré par le temps de céphaline activée (TCA).

Ces héparines de bas poids moléculaire se lient également à l'antithrombine III. Elles ont, par rapport à l'héparine non fractionnée une plus faible activité anti- IIa et une activité anti -Xa comparable mais pas équivalente entre les différentes héparines de bas poids moléculaires.

Le rapport activité anti-Xa /anti-IIa varie, en effet d'une héparine de bas poids moléculaire à l'autre, de 1,8 à 3,6.

Aptitude d'une héparine de bas poids moléculaire a prolongé le temps de céphaline activée, moindre dans tous les cas que pour l'héparine non fractionnée, est fonction de son activité anti-IIa.

Ces différences pharmacologiques entre les héparines de bas poids moléculaires expliquent également pour quoi une même dose exprimée en unité anti- Xa/kg de deux héparines de bas poids moléculaires distinctes puisse générer des héparinémies, mesurées par activité anti- Xa, significativement différentes chez un même sujet.

✓ Action sur le système fibrinolytique

Il pourrait exister une discrète action fibrinolytique en provoquant la stimulation ou la synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Cette action reste cependant contestée en raison du rôle de la fibrinolyse physiologique.

✓ Action lipolytique

L'héparine favoriserait la libération et l'activation de la lipoprotéine lipase et provoquerait la diminution des chylomicrons ses propriétés de clarification du sérum lactescent après un repas riche en graisse [14].

1.6.3. Indications

Deux schémas thérapeutiques sont à considérer :

- Le traitement préventif où les doses administrées sont faibles.
- Le traitement curatif où les posologies seront plus fortes et fonction de l'indication.

➤ **Prévention des thromboses veineuses :**

- La thrombose est souvent une des complications de l'alitement prolongé des malades à risques (obésité, antécédents de phlébite, varices des membres inférieurs).
- La prévention est aujourd'hui systématique lors des interventions chirurgicales de toute nature (abdominale, thoracique, orthopédique, ostéoarticulaire, etc..).

➤ **Traitement curatif :**

L'héparine sera utilisée à forte dose, de préférence par voie intraveineuse et en continu à l'aide d'une seringue électrique afin d'éviter des concentrations plasmatiques en dents de scie avec des périodes d'hypercoagulabilité importante, génératrice d'hémorragies.

L'héparinothérapie est particulièrement indiquée :

- Thromboses veineuses
- L'embolie pulmonaire
- Thromboses artérielles afin de limiter l'extension du thrombus.
- L'infarctus du myocarde en phase aiguë avec ou sans onde Q,
- L'angor instable.

➤ **Indications particulières :**

- Coagulations intravasculaires disséminés
- Circulations extracorporelles
- L'hémodialyse

1.7 Les antivitamines K

Les AVK restent, à ce jour, les seuls anticoagulants administrables par voie orale en traitement de longue durée.

Ils agissent en inhibant certains facteurs ou certaines étapes de la cascade de la coagulation sanguine, limitant ainsi la formation de la fibrine insoluble.

1.7.1 Mécanisme d'action

Les AVK interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau hépatique et empêchent la transformation en formes biologiquement actives de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques (les protéines C et S), réduisant ainsi l'activité coagulante de ces protéines [15]

1.7.2 La pharmacocinétique des AVK

Les AVK sont absorbés par voie intestinale, métabolisés par voie hépatique et éliminés par voie urinaire.

Leur Fixation aux protéines plasmatiques est très élevée (97% sur l'albumine) et seule leur fraction libre est active et métabolisée.

Ils interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K.

Ci-dessous, la dénomination commerciale et la demi-vie des AVK :

Tableau II : Caractéristiques pharmacologiques des AVK

Famille Pharmacologique	DCI	Nom commercial	½ VIE	Durée d'action	Délai d'action
Coumarinique	Acénocoumarol	SINTROM 4 mg	8H	2 à 4 Jours	24 à 48 h
		MINISINTROM 1 mg			
	Warfarine	Coumadine 2mg	35H à 45H	3 jours	
		Coumadine 5mg			
Indanedione	Fluindione	Previscan 20 mg	31H	3 à 4 jours	36 à 72 h

L'observation de la 1/2 vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendant allant donc de 6h à 60h permet d'expliquer pourquoi l'équilibre d'un traitement AVK peut mettre plusieurs jours

A l'arrêt d'un traitement par AVK pour retrouver une coagulation normale, il faut prendre en compte la 1/2 vie l'AVK mais aussi le temps mis par l'organisme pour reconstituer un stock de facteurs vitamine k dépendant [16].

1.7.3 Indications

✓ Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire est l'une des arythmies les plus fréquentes dans la population générale. Elle augmente de façon croissante avec l'âge [17].

Les accidents thromboemboliques sont les complications les plus importantes liées à la fibrillation auriculaire

✓ **Valvulopathies**

Le risque thromboembolique dépend des valvulopathies : les valvulopathies mitrales sont plus pourvoyeuses de complications thromboemboliques que les valvulopathies aortiques.

Par conséquent, les indications au traitement anticoagulant et l'intensité de la décoagulation dépendent du type de valvulopathie.

En l'absence d'études randomisées et de consensus, les prises en charge sont empiriques et varient selon les auteurs [18].

✓ **Infarctus du myocarde**

Après un infarctus du myocarde (IDM), il n'a pas d'indication d'utilisation des AVK en systématique. Les AVK sont indiqués dans la prise en charge des complications thromboemboliques des IDM compliqués de :

- Thrombus mural
- Dysfonction sévère du ventricule gauche
- Antécédent thromboembolique
- Fibrillation auriculaire
- Dyskinésie emboligène

La durée de traitement est de 3 mois avec une cible INR à 2,5 intervalles compris entre 2 et 3, sauf en cas de fibrillation auriculaire d'associée traitement à vie ou tant que le rapport bénéfice risque le permet.

✓ **Maladie thromboembolique veineuse**

- Traitement prophylactique

En prévention primaire de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), les AVK sont moins utilisés que l'héparine non fractionnée ou les héparines de bas poids moléculaire du fait de leur moins bonne maniabilité.

En prévention secondaire, en revanche, ils représentent le traitement de référence si la durée est suffisamment longue, en relais d'une héparinothérapie [18].

- Traitement curatif

Le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) débute par une héparinothérapie suivie d'un relais précoce héparine- AVK puis AVK seul dès l'obtention de la zone thérapeutique et contrôle de l'INR à 24- 48 heures d'intervalle.

✓ **Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche**

La chirurgie de hanche et l'arthroplastie de genou engendrent un haut risque thromboembolique

✓ **Prévention des thromboses sur cathéter central**

Pour prévenir les complications thrombotiques chez les patients porteurs de cathéter central, les AVK sont indiqués à petite dose, sans modification de l'INR [19,20]

1.9 Nouveaux anticoagulants oraux

Depuis 2009, des nouveaux anticoagulants oraux (N.A.C.O) sont apparus. Désignés au départ sous l'appellation N.A.C.O, ils prennent progressivement la dénomination d'anticoagulants oraux directs (A.O.D).

Les nouveaux anticoagulants oraux inhibent de façon directe, réversible et spécifique les facteurs de la coagulation activés, soit le facteur IIa, soit le facteur Xa.

A ce jour, trois ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM): Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) et Apixaban (Eliquis®).

La haute autorité de santé (HAS) relate d'après une étude de l'assurance maladie de novembre 2013 que 265000 patients sont traités par des NACO contre 1013900 par AVK. Cette étude montre aussi qu'en moins d'un an, près de la moitié des patients débutant un traitement anticoagulant par voie orale s'est vu prescrire un NACO [21]

L'usage de ces anticoagulants, dont le bénéfice thérapeutique n'est pas discuté, est cependant considéré en France comme la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène et comme responsable de 5000 décès/an par accidents hémorragiques. C'est pourquoi, l'arrivée récente sur le marché entre 2008 et 2013 de nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) de mêmes indications thérapeutiques que celles des AVK, mais antithrombine (dabigatran) ou anti Xa (rivaroxaban et apixaban)en Europe, edoxaban au Japon, betrixaban étant encore en développement, c'est-à-dire de mécanisme d'action plus spécifique que celui des AVK, a suscité l'espoir qu'à efficacité égale ou peut-être supérieure, ils pourraient induire moins de ces complications hémorragiques ; de plus aucun antidote n'est encore mis au point et il n'y a pas de suivi biologique de routine. [22].

Les NACOs représentent à ce jour 20 % du marché des anticoagulants oraux, 80 % restant représentés par les antivitamines K (AVK), mais leur progression est rapide dans les indications de moyenne et longue durée que sont la prévention des accidents cardioemboliques de la fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et la prévention des

récidives après un accident de maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Ils sont en outre largement utilisés en prévention de la MTEV après prothèse de hanche ou de genou [23].

1.9.1 Pharmacologie des N.A.C.O

Caractéristiques communes des N.A.C.O expliquées par rapport aux autres anticoagulants.

Les nouveaux anticoagulants oraux (N.A.C.O) ont un mécanisme d'action qui diffère des antagonistes de la vitamine K (AVK) et des héparines (HNF et HBPM).

Ces nouvelles molécules présentent des caractéristiques communes. Elles ont une action directe, spécifique, compétitive et réversible.

➤ Action directe

Les N.A.C.O ont une action directe sur les facteurs de coagulation déjà activés (Xa ou IIa), qu'ils soient libres ou liés au thrombus pour la thrombine. Ce qui réduit leur délai d'action comparé aux AVK. En effet les AVK agissent plus en amont dans la cascade de coagulation.

Prenons par exemple le fonctionnement des héparines. Elles sont qualifiées d'inhibiteurs indirects car elles ne peuvent pas exercer leur activité qu'en présence d'antithrombine (AT).

L'antithrombine est une protéine produite par le foie et joue le rôle de cofacteur indispensable à l'action anticoagulante de l'héparine. Elle établit des liaisons covalentes avec les facteurs Xa et IIa et les inhibe.

Contrairement aux héparines, les nouveaux anticoagulants oraux peuvent donc exercer pleinement leur activité en l'absence d'antithrombine. Ils ont une action directe. C'est pourquoi on les appelle aussi anticoagulants oraux directs (A.O.D).

C'est également le cas pour les AVK qui n'ont pas besoin de cofacteur.

➤ Action spécifique

Les nouveaux anticoagulants ont chacun une action spécifique sur un des facteurs activés. Seuls deux des douze facteurs de la coagulation sont concernés par ces nouvelles molécules : le facteur IIa et le facteur Xa. Pour mémoire le Dabigatran a une action spécifique sur le facteur IIa (thrombine). Tandis que le Rivaroxaban et l'Apixaban ciblent le facteur Xa (Stuart activé).

Les AVK quant à eux ne sont pas spécifiques car ils agissent sur plusieurs facteurs de la coagulation en même temps (X, IX, VII, II).

De même pour les héparines. Elles agissent également sur plusieurs facteurs (XIIa, XIa, IXa, Xa, XIIIa, prékallicréine)

➤ **Compétitifs**

Qu'est qu'un antagoniste compétitif ?

C'est un ligand d'un récepteur s'opposant à la liaison de l'agoniste endogène (médiateur) en se liant à un site de liaison de l'agoniste.

La réponse à la liaison de l'antagoniste correspond à la diminution de la réponse au médiateur endogène : l'antagoniste n'a pas d'effet par lui-même mais ne fait que diminuer l'effet du médiateur [24].

Les N.A.C.O sont compétitifs d'enzymes. Agissant sur les facteurs de coagulation déjà activés, les nouveaux anticoagulants oraux entrent en compétition avec ceux-ci (Xa ou IIa).

Les A.V.K sont eux aussi des antagonistes compétitifs. Ils sont en compétition avec la vitamine K et se fixent sur les sites d'activation enzymatique de l'oxydoréductase avec des liaisons covalentes. Ainsi ils empêchent la γ -carboxylation dans laquelle la vitamine K est le cofacteur de la carboxylase. Les AVK inhibent donc l'activation des facteurs Vitamine K dépendants (X, VII, IX, II) et de deux protéines inhibitrices physiologiques (protéine C et S).

La concentration en vitamine K peut varier ce qui demande une adaptation quasi quotidienne de la posologie. On ne retrouve pas ce problème pour les nouveaux anticoagulants oraux, où la concentration des facteurs Xa et IIa ne varie pas de la sorte.

➤ **Action réversible**

On considère que les N.A.C.O ont une action réversible, car ils n'établissent pas de liaisons covalentes à l'inverse des AVK ou des héparines [25].

➤ **Pharmacocinétique**

Les N.A.C.O se caractérisent par une pharmacocinétique dépendante de transporteurs et un métabolisme hépatique sous l'action des cytochromes P450 pour certains d'entre eux.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des N.A.C.O sont présentées ci-après.

1.9.2 Dabigatran éxilate

Le dabigatran éxilate est métabolisé par des estérases du plasma pour le convertir dans sa forme active, le dabigatran. Il subit une élimination mixte, rénale sous forme inchangée à 80%, et rénale après glucuroconjugaison (réaction chimique qui produit une nouvelle molécule par fixation sur un substrat d'une molécule d'acide glucuronique) hépatique à 20% aboutissant à des métabolismes actifs. Le métabolisme hépatique ne passe pas par les voies du cytochrome P450. Il n'y a donc pas d'interactions médicamenteuses significatives à partir de ces voies métaboliques. De plus le métabolisme hépatique étant partiel, l'insuffisance hépatique ne modifie pas de manière significative les propriétés pharmacocinétiques du

Dabigatran. En revanche l'insuffisance rénale sévère est une contre-indication à l'administration du dabigatran car son élimination rénale représente 80% [26].

La biodisponibilité absolue du dabigatran est d'environ 6,5% après une administration orale de Dabigatran. La biodisponibilité est faible ce qui impose de prescrire des posologies importantes. Le pic de concentration maximale est atteint entre 0,5 et 2 heures après la prise. Il possède une demi-vie d'environ 14 à 17 heures. Elle est prolongée en cas de troubles de la fonction rénale. La pharmacocinétique du dabigatran est linéaire, dose-dépendante et prévisible [27].

Voie orale : dabigatran (Pradaxa®)

Indication : prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

1.9.3. Rivaroxaban

Comparé à l'autre molécule anti-Xa, l'apixaban, le métabolisme du rivaroxaban s'effectue aux 2/3 (vs 1/2) via le cytochrome P450 (3A4) et la P-glycoprotéine, une pompe d'efflux cellulaire.

Le rivaroxaban est rapidement absorbé, le pic de concentration maximale est obtenu 2 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et sa biodisponibilité orale est élevée de l'ordre de 80 à 100%. La demi-vie terminale d'élimination est de 7 à 11 heures. Son élimination est à la fois rénale (2/3), sous forme inchangée (active) et sous forme de métabolites inactifs, mais également biliaire (1/3) [28].

1.9.4. Apixaban

L'apixaban, comme le rivaroxaban, est un substrat du cytochrome P450 pour la moitié, à l'inverse du Dabigatran qui n'est pas métabolisé par le cytochrome P450.

La biodisponibilité absolue pour l'apixaban est d'environ 50%. L'apixaban est rapidement absorbé et le pic de concentration maximale s'observe 2 à 4 heures après la prise du comprimé. Les voies d'élimination de l'apixaban sont multiples, 1/3 par voie rénale et 2/3 par voie biliaire. Une contribution supplémentaire des excrétions biliaires et intestinales a été observée. Sa demi-vie est d'environ 10-14 heures [29].

Population à risque

✓ Insuffisants hépatiques

Le foie est le lieu de synthèse des facteurs de la coagulation. Ce qui, en cas d'insuffisance hépatique, peut poser des problèmes de surdosage du fait de la diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation.

De plus les nouveaux anticoagulants oraux ont un métabolisme hépatique partiel. Certes en comparaison avec les A.V.K qui ont un métabolisme hépatique total, les contre-indications aux insuffisants hépatiques vont être moins importantes. Chez le dabigatran le métabolisme hépatique partiel produit des métabolites actifs et inactifs. Donc l'insuffisance hépatique n'aura pas d'influence sur les propriétés pharmacocinétiques du dabigatran, l'élimination du dabigatran étant à 80% rénale. Pour le rivaroxaban, 1/3 de son élimination se fait au niveau hépatique. C'est pourquoi le rivaroxaban est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Apixaban est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En effet son élimination se fait pour les 2/3 par voie hépatique [26].

✓ Insuffisants rénaux

Le Dabigatran est éliminé à 80% par voie rénale et sous forme inchangée. On observe un risque de l'altération de la fonction rénale chez les patients avec une insuffisance rénale sévère. Le Dabigatran est contre-indiqué chez ces patients. Il en va de même pour les patients sous Rivaroxaban et Apixaban qui ont une élimination en partie rénale. Même si cette voie d'élimination est moins importante, 2/3 de l'élimination du Rivaroxaban et 1/3 de l'élimination Apixaban.

La fonction rénale doit être absolument vérifiée avant la mise en place d'un traitement par ces nouvelles molécules et vérifiée en cours de traitement au moins une fois par an par la formule de Cockcroft (G.E.H.T).

La valeur limite qui contre-indique ces traitements est un taux de clairance de la créatinine inférieur à 30mL/minute. Cela reflète le débit de filtration glomérulaire [29].

✓ Personnes âgées

Avec l'âge s'additionnent les facteurs de risques tels que la dégradation de la fonction rénale ou hépatique, la polymédication et le risque d'interactions médicamenteuses, l'hypoalbuminémie, et le poids peut s'affaiblir. Alors il faudra prendre en compte tous ces éléments dans l'instauration de nouveaux traitements par anticoagulants, et adapter les posologies en fonction du risque. Concernant les N.A.C.O, on a pu mettre en évidence dans de nombreux essais cliniques que les hémorragies intra crâniennes ont été moins fréquentes

qu'avec les A.V.K. Hémorragies qui ont les conséquences souvent les plus graves. Cependant ces molécules, ayant une élimination en partie rénale et hépatique, ont un usage limité en gériatrie du fait de la dégradation des fonctions [26, 29].

✓ **Patients de poids extrêmes**

Le poids joue un rôle important dans la distribution des médicaments. Il faudrait donc modifier la posologie en cas de poids extrêmes ($\leq 50\text{kg}$ et $\geq 120\text{kg}$), mais aucune recommandation pour l'ajustement des posologies n'a encore vu le jour.

Tableau III : Avantages et inconvénients des N.A.C.O. (Tableau personnel à partir des références [30,31])

Avantages	Inconvénients
Faible variabilité pharmacocinétique	Pas d'antidote
Réversibilité car demi-vie courte	Pas de suivi biologique
Pas d'influence de l'alimentation	Interactions avec les médicaments en relation avec la P-glycoprotéine ou le cytochrome P450, ou avec les autres anticoagulants
Moins d'interactions	Insuffisants rénaux
Médicamenteuses que les AVK	
Pas de modifications par	Insuffisants hépatiques
L'environnement	
Ils ont une bonne efficacité,	Polymorphisme génétique
	Personnes âgées
	Personnes de faible poids
	Le coût est cinq fois plus élevé que celui des A.V.K.

1.7.3 Les Complications Liées aux antivitamines K

Les deux principaux risques auxquels est exposé un patient traité par AVK sont l'hémorragie

dans un cas de surdosage et la thrombose dans un cas de sous-dosage.

b. Les accidents hémorragiques

Ce sont les accidents les plus fréquents et les plus graves qui peuvent survenir lors d'un traitement par anticoagulants. L'hémorragie peut être spontanée ou traumatique et associée ou non à un surdosage. Elle peut être qualifiée de grave ou potentiellement grave en répondant à au moins l'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, intraoculaire, hémothorax, hématome musculaire profond, hémorragie digestive aiguë...)

Si aucun de ces critères n'est présent, l'hémorragie est qualifiée de non grave [47, 48].

On peut reconnaître la survenue d'une hémorragie suite à la présence de différents symptômes. Les premiers sont souvent les hématomes, les saignements de nez, les saignements de gencives et les pétéchies.

Le patient peut présenter une hématurie, des crachats sanglants ou encore des vomissements sanglants. Les symptômes nécessitent l'appel immédiat du médecin, voire du SAMU pour les vomissements sanglants [49].

Les saignements d'origine génitale peuvent correspondre à des règles plus abondantes, à des saignements entre les règles ou encore des saignements chez la femme ménopausée. A encore la consultation du médecin sera nécessaire.

Mais l'hémorragie n'a pas que des facteurs extériorisant. Les symptômes tels que de la fatigue, des céphalées ne passent pas sous paracétamol ou encore un essoufflement anormal [49].

Conduite à tenir en cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques

❖ Conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave [50]

- ✓ Une prise en charge ambulatoire est le plus souvent réalisable en cas d'hémorragie rapidement contrôlable.
- ✓ Mesure de l'INR réalisée en urgence.

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

✓ La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.

❖ **Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave [50]**

❖ Les médicaments utilisables en cas d'hémorragie grave sont :

✓ La vitamine K (posologie exprimée en mg) ;

✓ Les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP, aussi appelés PPSB, Kaskadil® et Octaplex® ; posologie exprimée en unité facteur IX) dont le délai d'action est plus bref que celui de la vitamine K.

➤ Prise en charge hospitalière.

➤ La nécessité d'un geste hémostatique chirurgical ou endoscopique doit être rapidement évaluée.

➤ Mesure de l'INR en urgence.

➤ La mise en route du traitement ne doit pas être retardée par la mesure de l'INR si celle-ci ne peut être obtenue rapidement.

➤ Si le délai pour obtenir le résultat est important (30 à 60 minutes), réalisation d'un INR par microméthode au lit du patient.

➤ En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (INR = 1,5) doit être réalisée dans les plus brefs délais. Pour cela, il est recommandé de :

➤ Arrêter les AVK ;

➤ Administrer en urgence du CCP et de la vitamine K ;

➤ Assurer le traitement habituel d'une hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires...).

➤ **Surveillance biologique :**

✓ Réalisation d'un INR 30 minutes après administration du CCP ;

✓ Si l'INR reste 1,5, une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR est recommandée ;

✓ Mesure de l'INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique.

➤ **Traitement préventif**

Le traitement préventif des accidents hémorragiques liés aux AVK repose sur le respect des contre-indications aux AVK (AVC hémorragique de moins d'une semaine, traumatisme crânien récent, intervention chirurgicale récente, ulcère gastroduodéal évolutif, varices

œsophagiennes, insuffisance rénale et hépatique graves, troubles cognitifs ou mnésiques rendant l'observance thérapeutique aléatoire) ;

- ✓ La connaissance des interactions médicamenteuses, des aliments pouvant influencer l'efficacité du traitement ;
- ✓ Le respect de la durée du traitement recommandée ;
- ✓ L'adaptation des posologies en cas de surdosage asymptomatique ;
- ✓ L'éducation des patients ;
- ✓ L'utilisation de l'automesure de l'INR

c. Accidents thromboemboliques [51]

Ils sont causés principalement par un sous dosage en AVK et sont un risque inhérent à la pathologie pour laquelle la prise d'AVK a été prescrite.

Il peut en découler entre autres :

- ✓ Une embolie pulmonaire
- ✓ Une phlébite
- ✓ Un accident vasculaire cérébral de type thrombotique

Les symptômes découlant d'un accident thrombotique dépendront de l'endroit où est situé le thrombus.

Dans le cas d'une phlébite, on peut observer une douleur localisée avec une rougeur le long de la veine concernée et une induration pour la thrombose veineuse superficielle et une douleur diffuse avec une jambe gonflée, enflammée et bleuâtre au-dessous de la zone du thrombus ainsi que des veines dilatées en surface de la peau pour la thrombose veineuse profonde.

- Les symptômes caractéristiques de la TVP sont les suivants
 - ✓ Œdèmes du mollet ou de la partie inférieure de la jambe
 - ✓ Douleur
 - ✓ Coloration violacée de la peau
 - ✓ Peau tendue (aspect luisant)
 - ✓ Douleur à la palpation du mollet
 - ✓ Douleur à la palpation de la plante des pieds.
- Les symptômes d'embolie pulmonaire sont
 - ✓ Essoufflement
 - ✓ Douleurs thoraciques liées à la respiration
 - ✓ Crachats sanglants
 - ✓ Perte de connaissance et collapsus

- Les symptômes d'un AVC thrombotique sont [50]
 - ✓ Perte de force d'un bras, ou d'une jambe, ou de la moitié de la face, ou de la totalité d'un côté du corps
 - ✓ Perturbation soudaine du langage avec phrase incompréhensibles ou mots totalement transformés
 - ✓ Perte de la sensibilité d'un bras, ou d'une jambe, ou de la face, ou de tout un coté du corps
 - ✓ Trouble soudain de l'équilibre ou de la marche qui peut conduire à la chute
 - ✓ Perte soudaine de la vision d'un œil

d. Autres Complications des antivitamines K

- ✓ Urticaire, rashes cutanés, nécroses cutanées : accident rare, mais grave, survenant en début de traitement, en cas de déficit en protéine C ou S.
- ✓ Complications immuno-allergiques (avec phénindione) : possibilité d'insuffisance rénale aiguë, d'insuffisance hépatique et médullaire.

1.8.3 Complications liées aux autres anticoagulants

➤ **Accident lié à l'administration de fondaparinux**

- ✓ Agent antithrombotique, inhibiteur sélectif du facteur Xa.
- ✓ Indications : traitement préventif de la maladie thrombo-embolique, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire non grave, syndrome coronarien aigu (le plus souvent sans sus-décalage du segment ST).
- ✓ Contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère et de saignement actif.
- ✓ Expose à des complications hémorragiques. Contrairement aux héparines, pas d'antidote.
- ✓ Fondaparinux et TIH :
 - Pas de nécessité de surveillance de la numération plaquettaire du fait de l'absence de survenue de TIH sous fondaparinux ;
 - ✓ Cependant, le fondaparinux ne doit pas être utilisé en cas de TIH (absence d'essai clinique dans cette indication).

➤ **Accidents liés aux inhibiteurs directs de la thrombine [51]**

Les inhibiteurs directs de la thrombine sont représentés par les hirudines, administrées par voie IV et le dabigatran, un produit récent administré par voie orale.

Voie intraveineuse : les hirudines

- Lépirudine (Refludan®) :

- ✓ Indication : inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et de maladie thromboembolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale ;
- ✓ Principale complication : accident hémorragique fréquent (1 % des patients présenteraient une hémorragie fatale et 0,2 % un saignement intracrânien).
- ✓ Désirudine (Revasc®) :
- ✓ Indication : prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou) ;
 - ✓ Principale complication : accident hémorragique [53] Les deux méthodes, fonctionnelle et immunologique, doivent être considérées comme complémentaires

1.7.4 Les complications liées à Héparine

L'héparine non fractionnée (HNF) et ses dérivés, ainsi que les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), sont aujourd'hui très utilisés en clinique. Les complications des traitements hépariniques subsistent, les plus classiques étant les hémorragies par surdosage, la résistance au traitement et surtout la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) [36].

a. Hémorragie

L'hémorragie est une complication majeure d'un traitement par héparine. Elle concerne les HNF autant que les HBPM.

Les données de pharmacovigilance recueillies par l'AFSSAPS [37] ont montré que la plupart des complications hémorragiques étaient liées à :

- Âge avancé des patients
- Une insuffisance rénale
- La prolongation du traitement au-delà de dix jours le non-respect des modalités thérapeutiques.

Le risque hémorragique accru est le corollaire inévitable de tout traitement antithrombotique. La fréquence et la gravité des hémorragies dépendent de nombreux facteurs. La conduite à tenir en cas d'accidents déclarés doit être connue et les règles de surveillance du traitement permettent d'assurer le plus souvent une prévention efficace.

L'effet de la dose sur la fréquence des hémorragies est important :

- La fréquence des hémorragies sévères est plus grande en traitement curatif (environ 5 %) qu'en traitement préventif (moins de 1%).
- en cas de traitement préventif, le risque potentiel est voisin quel que soit le produit utilisé

(HNF ou HBPM) [38,39].

L'effet du type d'héparine utilisée est aussi marquant :

- ✓ En chirurgie orthopédique, l'HNF augmente l'incidence des saignements mineurs et des pertes totales de sang postopératoires. Rapidement, divers travaux ont prouvé que l'utilisation des HBPM expose à un risque hémorragique inférieur à celui de l'HNF [40].
- ✓ Ces dernières présentent une activité anticoagulante en neutralisant le facteur II situé à la fin de la cascade enzymatique qui va générer le caillot, Contrairement aux HBPM qui agissent plus en amont dans cette cascade, notamment en neutralisant le facteur X, freinant ainsi le processus de coagulation sans atteindre la thrombine et donc sans favoriser l'hémorragie.
- ✓ En traitement préventif, le risque hémorragique du Fondaparinux est identique à celui de l'héparine. De même en traitement curatif, la tolérance hémorragique est identique. Avec le Danaparoiide sodique, le risque hémorragique semble supérieur à celui des héparines et son utilisation doit être réservée aux traitements préventifs et curatifs des TIH [39].

b.3 Prévention des accidents hémorragiques

Respecter les contre-indications absolues ou relatives : notamment toute lésion organique susceptible de saigner, antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique ; contre-indication absolue au traitement curatif par HBPM en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ; endocardite infectieuse aiguë (en dehors de celles survenant sur prothèse mécanique), hypersensibilité aux héparines, etc...

Surveiller :

- ✓ TCA, héparinémie, numération plaquettaire.
- ✓ Activité anti Xa (traitement par HBPM), pour juger de la sensibilité individuelle des patients, notamment en cas de patients âgés, insuffisants rénaux ; prélèvements à faire au 2ème jour de traitement, entre la 4ème et 6ème heure après l'injection.
- ✓ Connaître les demi-vies des produits : environ 1 heure pour HNF-IV, environ 4 heures pour HBPM [39, 41].

b. Résistance à l'héparine (RH)

La RH est essentiellement décrite avec l'HNF. Cette résistance d'origine multifactorielle, peut avoir une expression clinique ou biologique. On entend par résistance clinique la survenue ou l'extension d'une thrombose préexistante, alors que la résistance biologique est la constatation en pratique courante d'un temps de céphaline activé (TCA) peu ou non allongé sous héparine à dose curative [42].

c.1 Définition

La résistance à l'héparine est définie, ex vivo, par l'inefficacité de l'HNF délivrée à la dose de 500 UI/kg, à prolonger le TCA à plus de 400 secondes ou un TCA inférieur à 600 secondes après un bolus de 600 UI/kg, ou la nécessité d'une posologie supérieure à 35 000 UI/j pour obtenir un allongement du TCA dans la fourchette thérapeutique. Elle est fréquente (10 à 25 %) au cours des CEC. Les causes de ce phénomène sont encore débattues et plusieurs mécanismes sont proposés [43,56].

c.2 Types de résistance

➤ Résistance clinique à l'héparine

La survenue d'une thrombose veineuse ou artérielle, ou l'extension d'une thrombose préexistante sous HNF à dose efficace, doit toujours faire évoquer soit un déficit congénital en AT soit une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type 2, de mécanisme immuno-allergique.

Dans le premier cas, la résistance clinique s'accompagne d'une résistance biologique, avec un TCA qui s'allonge peu ou pas sous héparine à doses curatives. En revanche, les TIH de type 2 compliquées de thromboses ne sont pas de vraies résistances à l'héparine, mais une redoutable complication immuno-allergique induite par l'héparine. En pratique clinique, il est important d'évoquer le déficit en AT et la TIH de type 2 en cas de thromboses intempestives sous héparine à dose curative [42].

➤ Résistance biologique à l'héparine

La posologie d'HNF au cours des traitements curatifs est généralement comprise entre 400 et 600 UI/kg par 24 heures aussi bien pour la voie intraveineuse que pour la voie sous cutanée.

Du fait d'une grande variabilité interindividuelle de la réponse, la posologie doit être adaptée aux résultats du TCA du patient ; il doit être compris entre 1,5 et 2,5 ou 3 fois le temps du témoin, quoique cette zone thérapeutique dépende du réactif utilisé.

Chaque laboratoire doit évaluer la sensibilité à l'HNF de son réactif pour TCA et définir sa zone d'efficacité thérapeutique. Le moment du prélèvement pour TCA est important à connaître et à respecter ; il peut être fait à n'importe quel moment en cas d'utilisation de la voie intraveineuse à la seringue électrique et à mi-parcours entre deux injections en cas d'administration discontinue.

Lorsque le TCA reste en dessous de la zone d'efficacité thérapeutique malgré une augmentation de la posologie pouvant atteindre 700 voire 800 UI/kg par jour, il y a lieu d'évoquer une résistance biologique au traitement.

La résistance biologique à l'héparine est relative ou modérée lorsqu'un allongement significatif mais insuffisant du TCA est retrouvé (en pratique un ratio des temps du malade/témoin compris entre 1,2 et 1,5). Lorsque le TCA reste dans la zone normale (ratio des temps $\leq 1,2$), la résistance est franche [42].

c. Manifestations dermatologiques

Il s'agit le plus souvent d'urticaire voire de nodules et exceptionnellement de nécroses cutanées au point d'injection. Sur le plan biologique, il s'associe parfois une éosinophilie importante [44].

d. Les réactions allergiques

Les réactions d'hypersensibilité à l'héparine sont très rares. Les symptômes principalement retrouvés sont : le bronchospasme, les conjonctivites, les rhinites, la tachycardie et l'hypertension, les manifestations les plus sévères étant l'œdème angioneurotique et le choc allergique.

Sur le plan biologique, il peut s'associer également une hyper éosinophilie.

e. Ostéoporose

Les phénomènes d'ostéoporose ont été constatés parfois lors de traitement au long cours par héparine, particulièrement au cours de la grossesse. Les héparines de bas poids moléculaire exposeraient moins à ce risque que l'héparine non fractionnée [45].

f. Perturbations métaboliques

Le traitement par héparine peut entraîner un hypo-aldostéronisme responsable d'hyperkaliémie rarement sévère, sauf en cas d'association à des thérapeutiques

g. Hyperkaliémiant [46].

Il est souvent observé une augmentation des transaminases réversible à l'arrêt du traitement et sans aucune conséquence clinique.

NB : En cas de grossesse, l'héparine est le traitement de choix, les AVK étant formellement contre-indiqués sauf exceptions :

- Pas de contre-indication pour HNF (pas de passage de la barrière foeto-placentaire)
- Pas d'AMM actuellement pour les HBPM, sauf enoxaparine.

h. Thrombopénie induite par l'héparine

a.1 Définition

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est définie comme une baisse de la numération plaquettaire pendant ou peu après l'exposition à l'héparine [54]. C'est une complication qui peut survenir après administration de tout type d'héparine qui est plus souvent observée avec

les héparines non fractionnées.

Cette complication rare mais potentiellement sévère peut entraîner des désordres thromboemboliques ou hémorragiques responsables d'une évolution fatale.

a.2 Classification

On décrit deux types de TIH : les thrombopénies de type I et de type II [55]. La TIH de type II, de nature immune et paradoxalement thromboxante, constitue la complication la plus redoutable de ce traitement. La difficulté est triple : sa reconnaissance, sa prise en charge et sa confirmation doivent être les plus précoces possibles pour éviter la survenue de complications compromettant le pronostic vital. Il s'agit d'un syndrome complexe aux incidences vitales et dont la prise en charge doit être basée sur un diagnostic le plus précoce possible, la coopération clinique et biologique assurée avec le concours de services spécialisés. Il est important d'y penser après une évaluation anamnestique rigoureuse pour ne pas retarder la prise en charge adéquate du patient. Il faut aussi insister sur le fait d'une sensibilisation accrue des cliniciens face à ce problème toujours d'actualité et les dangers d'une orientation diagnostique abusive retardant le diagnostic d'autres étiologies potentielles responsables d'une thrombose veineuse extensive résistante au traitement anticoagulant bien mené : les cancers et le célèbre syndrome de Trousseau [56].

Diagnostic biologique

La TIH peut être asymptomatique et de découverte fortuite lors d'une numération plaquettaire systématique. Il s'agit d'une diminution brutale de la numération plaquettaire avec une réduction relative de plus de 50 % de la valeur initiale.

En fait, il importe de connaître l'évolution naturelle de la numération plaquettaire dans un contexte donné. Le profil type de la cinétique plaquettaire est une base importante pour « pister » les chutes insolites ou les « écarts suspects » permettant une suspicion précoce de la TIH.

En cas de complication thromboembolique survenant sous héparine sans thrombopénie vraie, il faut aussi envisager ce diagnostic : la résistance clinique à l'héparine est une TIH jusqu'à preuve du contraire.

Le diagnostic biologique de la TIH reste difficile. Il faut avant tout s'assurer de la réalité de la thrombopénie : exclusion d'une pseudo-thrombopénie par thromboagglutination sur l'acide éthylène-diamine-tétracétique (EDTA), vérification sur un nouveau prélèvement, observation du frottis sur lame au microscope optique à la recherche d'amas plaquettaires [32].

Le diagnostic de TIH repose donc sur deux types d'arguments :

- L'existence d'au moins un des signes cliniques associés à cette pathologie.
- La mise en évidence d'anticorps héparine-dépendants pathogènes dans le sérum ou le plasma du patient.

Ainsi, un patient asymptomatique et sans thrombopénie qui développe des Ac héparine-dépendants au cours d'un traitement par l'héparine n'a pas de TIH mais uniquement une séroconversion. La recherche systématique de tels anticorps n'est d'ailleurs pas recommandée en dehors de protocoles de recherche bien définis. De même, un patient qui développe des signes cliniques évocateurs d'une TIH mais chez lequel les tests biologiques sensibles sont négatifs, ne doit pas être considéré à priori comme ayant développé une TIH [33].

Deux variétés de tests sont disponibles pour renforcer cette probabilité diagnostique :

- ✓ Les tests fonctionnels
- ✓ Les tests immunologiques.
- **Tests fonctionnels**

Ils détectent selon diverses méthodes l'existence d'un facteur plasmatique activateur plaquettaire strictement dépendant de l'héparine :

- **La technique agrégométrique** la plus communément utilisée par les laboratoires spécialisés est issue de la méthode de Fratantoni décrite en 1975, le Test d'Agrégation Plaquettaire ou **TAP**. Un test négatif en cas de forte suspicion clinique de TIH peut être lié à la présence d'un taux trop faible d'anticorps libres dans le plasma du malade. Il est alors conseillé de renouveler cette recherche quelques jours plus tard. Qui pourra alors s'avérer positive, en rapport avec le relargage plus important d'anticorps [35].

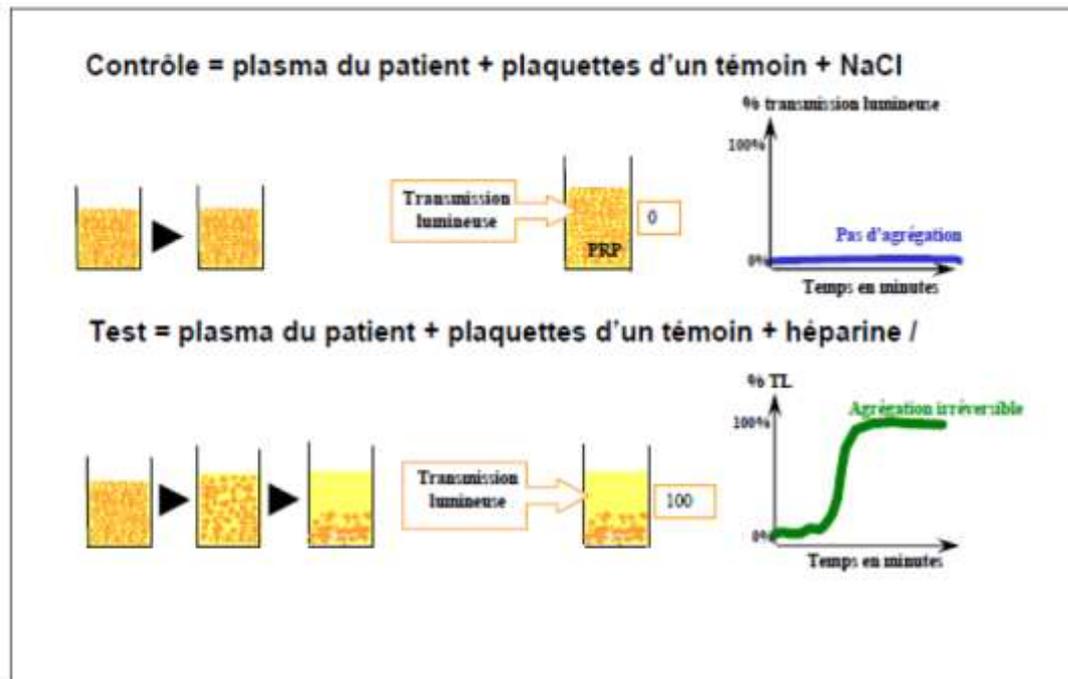


Figure 3 : Illustration du Test d'agrégation plaquettaire (TAP) [34].

Le test de libération de la sérotonine radiomarquée (SRA), considéré comme le test de référence, mesure la sécrétion de la ^{14}C -sérotonine par des plaquettes témoins lavées en présence d'héparine et du plasma du patient TIH. Du fait de la variabilité fonctionnelle plaquettaire, il serait à peine plus sensible que le test d'agrégation réalisé dans de bonnes conditions alors que sa spécificité apparaît excellente [59].

➤ Les tests immunologiques

Il s'agit de tests *ELISA* (enzyme-linked immunosorbent assay) pour mettre en évidence et quantifier, en phase solide, les trois isotypes IgG, IgA, et IgM des anti- F4P/héparine avec le test Heparin Platelet Induced Antibodies® (HPIA) ou le PF4 Enhanced® reconnaissant les anticorps dirigés contre des complexes F4P-polyvinyl sulfate. D'exécution facile et standardisée, ils sont accessibles à tous les laboratoires Le résultat est néanmoins obtenu au bout de 3 à 4 heures tout comme le TAP. **Remarque** : La présence de ces anticorps (IgM, IgA, IgG), de classe ou de spécificité différente, peut expliquer que le diagnostic biologique de TIH soit difficile chez certains patients avec des résultats discordants entre les tests d'activation plaquettaire et les tests immunologiques [32].

➤ Thrombopénie de type I

- Délai d'apparition précoce : dès les premiers jours de traitement (habituellement au cours des deux premiers jours du début de l'héparine) [54, 57].

- Chute modérée du taux des plaquettes : 10-15% de la valeur de base (le nombre de plaquettes est le plus souvent compris entre 100 et 150 Giga/l).
- Bénigne : sans complications thrombotiques, elle est généralement sans conséquences cliniques particulières (asymptomatique), et ne nécessite aucun traitement spécifique.
- D'origine non immune : résulte d'un effet pro-agrégant directe de l'héparine sur les plaquettes, provoquant une augmentation de la liaison du fibrinogène et facilitant l'élimination des plaquettes par le système réticuloendothélial. Elle serait plutôt observée chez les patients recevant de fortes doses d'HNF et ayant déjà une hyperréactivité plaquettaire (artériopathie des membres inférieurs, insuffisance coronaire) [56].
- transitoire, Régresse malgré la poursuite du traitement.
- De fréquence variable, allant de 1 à 30 %, cette variation peut être expliquée par l'utilisation de posologies différentes d'héparine, de modalités variables de surveillance, mais aussi par le type d'héparine administrée [53] ; l'incidence la plus élevée étant surtout observée chez les patients ayant reçu une héparine d'origine bovine [58]. Cette forme de HIT est en général plus fréquente que HIT de type II, elle affecte jusqu'à 10% de patients sous héparine [54].

➤ **Thrombopénie de type II**

- Début brutal caractérisé par une diminution importante du taux des plaquettes circulantes : une chute relative de plus de 50 % de la valeur initiale (inférieur à 100 Giga/l). Véritable état d'hypercoagulabilité acquise d'origine immune, la TIH est associée à une activation cellulaire disséminée impliquant les plaquettes, les monocytes et les cellules de l'endothélium vasculaire [59].
- Survenue tardive : elle apparaît, dans plus de 80 % des cas, entre le 5ème et le 15ème jour et elle est exceptionnelle après la 3ème semaine de traitement. Cette apparition peut être plus précoce (le délai de survenue peut être raccourci à moins de 24 heures) chez des patients ayant déjà reçu un traitement par l'héparine dans les 90 jours précédents [60].

c.3 Conduite à tenir face à une résistance à l'héparine

L'augmentation des doses d'héparine n'est pas raisonnable sans s'être assuré de l'absence de déficit éventuel en AT. Ainsi, L'ACT est bien allongé après supplémentation par AT recombinante en cas de RH en CEC.

En cas de RH indépendante de l'AT, L'escalade progressive des doses d'héparine est bien

entendu logique mais le risque hémorragique est alors accru, et le risque d'effets adverses imputables à la quantité de protamine nécessaire pour la neutralisation est par conséquent plus grand. La surveillance biologique, dans ce contexte, reste donc fondamentale. En dehors des cas rares de déficits acquis ou congénitaux en AT et chaque fois que le contexte clinique le permet, il reste donc préférable d'opter pour une HBPM dont la biodisponibilité est meilleure avec une moindre séquestration et l'effet biologique plus régulier en termes d'activité antithrombotique.

La surveillance par l'activité anti-Xa reste l'alternative la plus fiable dans ces contextes fragiles et où la comorbidité aggrave le mésusage éventuel des anticoagulants. Dans le cadre 99 des CEC, pour éviter l'écueil de l'AT, l'utilisation d'agents antithrombiniques directs tels que l'Hirudine recombinante ou l'Argatroban reste possible à condition de disposer là encore d'une surveillance adaptée. Ces alternatives thérapeutiques comme l'intérêt de la substitution par de l'AT recombinante doivent être validées dans le cadre de protocoles bien établis et confortés par des études prospectives et élargies [56].

Cet état d'hypercoagulabilité acquise persiste même si l'héparine est arrêtée. Ainsi, le taux d'évènements thrombotiques est de 5 à 10 % par jour durant la première semaine, pour atteindre plus de 50 % en valeur cumulée à un mois. Elle complique de 1 à 5 % des traitements prolongés (7 à 14 jours) par héparine non fractionnée (HNF). Cette incidence serait dix fois moindre avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), soit une incidence de 0,1 à 0,5 % [59].

- Potentiellement grave, à cause du risque de thrombose.
- D'origine immune : résulte de l'interaction de l'héparine avec le facteur 4 plaquettaire (PF4) dont la structure se trouve de ce fait, altérée. Il sera identifié par l'organisme comme étant une « substance étrangère », ce qui déclenche une réponse immunitaire avec production d'anticorps dirigés contre le complexe héparine-PF4. Cette réaction se produit généralement au septième jour, le plus souvent avec les héparines non fractionnées, beaucoup plus rarement avec les héparines de bas poids moléculaire [61].

La thrombopénie résulte de l'activation des plaquettes et de la phagocytose des plaquettes sensibilisées par les anticorps.

- Risque thrombotique qui peut être fatale : résultant de l'activation pluricellulaire (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes) ainsi qu'une activation de la coagulation par la génération de la thrombine.
- Nécessite l'arrêt immédiat et définitif de l'héparine [62].

Remarque : le terme *Thrombopénie induit par l'héparine* est retenu pour qualifier la thrombopénie de type II, qu'elle survient sous héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire.

✓ **Manifestations cliniques de la TIH**

L'importance clinique de la TIH est influencée par quatre (4) facteurs

- Généralisation et l'utilisation croissante de l'héparine,
- Conséquences potentiellement dévastatrices de la maladie
- L'imprévisibilité avec laquelle se produit la TIH,
- L'incertitude concernant le diagnostic et le traitement [63].

La TIH peut être asymptomatique et découverte suite à la survenue d'une thrombopénie. Malgré une thrombopénie sévère, les complications hémorragiques sont rares [60].

- ✓ La thrombose veineuse reste l'expression clinique la plus dramatique, et la plus fréquente. Le contexte clinique et le terrain influencent l'incidence de ces événements thrombotiques.
- ✓ Les accidents thromboemboliques veineux surviennent surtout en contexte chirurgical et les accidents artériels sont plus souvent décrits en cas d'athérosclérose. Les dispositifs intravasculaires de type stent, cathéter, filtre ou valve cardiaque sont des sites privilégiant la formation de thrombi à explorer en priorité.
- ✓ Complications thromboemboliques veineuses sont habituellement distinctes de la thrombose ayant initialement motivé la prescription d'héparine. Chez plus de 60% des patients, elles existent au moment de la constatation de la thrombopénie. Leur recherche doit donc être systématique. Différentes localisations sont décrites : veines profondes proximales des membres inférieurs (50 %), embolies pulmonaires (25 % des cas), veines mésentériques ou porte, veine cave, sinus veineux cérébraux, voire membres supérieurs surtout en cas d'implantation de cathéter veineux central (5 %). L'atteinte thrombotique est un facteur d'évolution péjorative quadruplant le risque de mortalité.
- ✓ Une gangrène veineuse des membres avec nécrose des extrémités peut survenir sur un membre siège d'une thrombose veineuse. Elle est le plus souvent liée à un traitement anticoagulant oral avec un INR (*International Normalized Ratio*) supra-thérapeutique (>4) dans un contexte de relais par antivitamine K (AVK) avec arrêt de l'héparine.
- ✓ Des **thromboses artérielles** ont été observées dans la plupart des territoires vasculaires. La thrombose murale postérieure de l'aorte viscérale, à fort potentiel emboligène, et l'atteinte des cavités cardiaques droites est aussi une autre cause de mortalité et de

pronostic péjoratif au cours des TIH. En fait, les territoires impliqués sont particuliers au cours des TIH avec un ordre de fréquence inverse (membres inférieurs > accident vasculaire cérébral -AVC> infarctus du myocarde – IDM) par rapport à celui de l'athérosclérose (IDM >AVC > membres inférieurs). Il s'agit typiquement de thromboses riches en plaquettes et en fibrine caractéristiques du syndrome du caillot blanc en anatomopathologie.

- ✓ Des lésions cutanées diverses aux points d'injection (érythème induré, urticaire localisé ou diffus, exanthème diffus) peuvent être révélatrices de TIH dans 20 % des cas. Certains patients ont une livedo (*livedo reticularis*) en rapport avec une microangiopathie et des thromboses microvasculaires du derme. La lésion douloureuse avec une extension centrifuge peut prendre l'aspect d'un purpura nécrotique avec un décollement hémorragique, une évolution bulleuse et une nécrose centrale. Ces nécroses atteignent diverses parties du corps (thorax, sein, abdomen, cuisse). En fait, 75% des patients ayant des signes cutanés n'ont pas de thrombopénie notable.
- ✓ **L'infarctus hémorragique uni- ou bilatéral des surrénales** demeure une complication insolite des TIH.

D'autres signes fonctionnels, liés à des réactions systémiques aiguës pendant l'héparinothérapie, constituent de véritables signes d'alarme : fièvre, détresse respiratoire (pseudo-embolie pulmonaire), amnésie globale transitoire (amnésie aiguë antérograde), flush, hypertension, tachycardie, céphalées ou troubles digestifs à type de nausée ou de diarrhée. Ils apparaissent quelques minutes après l'injection d'héparine (surtout en bolus intraveineux).

- ✓ Des thromboses de circuit extracorporel, et des thromboses de prothèses vasculaires ou cardiaques sont rapportées. Il est donc important de veiller à l'absence de caillottage ou d'obstruction du filtre, du dialyseur ou du circuit extracorporel. Le raccourcissement insolite de la durée de vie des filtres est un signe à ne pas négliger.

En pratique, le risque de thrombose est omniprésent en cas de TIH, et cela justifie une prise en charge thérapeutique substitutive la plus précoce et la plus efficace possible [59, 60].

2. METHODOLOGIE

2.1 Cadre et lieu d'étude

❖ Notre étude s'est déroulée dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire du Point G.

❖ **Présentation du CHU du Point-G**

Le CHU du Point G jadis appelé Hôpital National du Point G est l'une des structures hospitalières nationales de troisième référence de la ville de Bamako capitale politique du Mali. Il emploie 700 personnes environ et est géré par 3 (trois) organes :

- ✓ Un conseil d'administration
- ✓ Une direction générale
- ✓ Un comité de gestion

La structure est dotée de 3 missions :

- Mission de soins
- Mission de formation
- Mission de recherche

La dénomination du « G » est une terminologie topographique (géodésique) 'G' ; il s'agit du niveau par rapport à la mer à Dakar (SÉNÉGAL) appliqué à la colline sur laquelle est situé le CHU dont la construction remonte à 1906.

Il fut fonctionnel en 1912 sous l'administration de médecins militaires relevant de la section mixte des médecins et infirmiers coloniaux basés à Dakar.

Érigé en hôpital en 1959, il bénéficie du statut d'établissement public à caractère administratif (E.P.A) doté de personnalité morale et de l'autonomie financière en 1992 suivant la loi 92.025/A.N.R.M. du 05 décembre 1992.

En 2006, à l'occasion des cérémonies marquant le centenaire de l'hôpital, le ministre de la santé, dans son allocution a souligné que dans le cadre du renforcement des capacités, l'hôpital du Point G devra signer la convention hospitalo-universitaire lui donnant ainsi son statut de CHU avec le personnel bi appartenant et le recrutement des internes par voie de concours



Photo 1 : Sortie à gauche et Entrée à droite du CHU du Point G

Géographiquement, le CHU est bâti sur 25 hectares de superficie et sur une colline située au nord de la ville de Bamako, à 8 Kilomètres du centre-ville, opposée à la colline de Koulouba et sur la route de Kati, rendant ainsi son accès assez difficile. Il compte 17 services (médecine, plateau technique, imagerie et chirurgie comprise).

❖ **Présentation du service de Médecine Interne**

Le service de Médecine Interne fait partie des 10 services médicaux que compte le CHU Point G (Cardiologie, Hématologie, Oncologie, Maladies Infectieuses, Neurologie, Néphrologie, Pneumologie, Rhumatologie, psychiatrie, et Médecine interne).

Le personnel est composé de médecins spécialistes en médecine interne, d'internes des hôpitaux, de médecins étudiants en spécialisation de médecine interne, de thésards, d'infirmiers et de manœuvres ou GS. Ce service en forme de cuve (convexe en avant et concave en arrière) est limité au NORD par la centrale d'épuration des eaux usées du CHU, au SUD par la route bitumée le séparant des services de pneumologie et de cardiologie B, à l'EST par le service de psychiatrie et à l'OUEST par le service des Maladies Infectieuses et le centre de l'association des PVVIH



Photo 2 : Vue d'ensemble de face convexe – Médecine Interne côté sud au bord de la route

Le service de médecine interne comprend 50 lits répartis en 4 unités :

- ✚ Une unité de Diabétologie au Rez-de-chaussée avec 12 lits d'hospitalisation comprenant
 - 4 salles de première catégorie
 - 4 salles de deuxième catégorie de 2 lits (8 lits) chacune
 - 3 salles de consultation = CES ; PVVIH et des Professeurs au couloir EST
 - 1 bureau du major au couloir EST
 - 1 salle des infirmiers au couloir NORD
 - 1 salle des urgences de 2 lits au couloir EST
 - 1 salle d'éducation diabétique complètement équipée au début du couloir EST
 - 1 salle de connexion internet non équipée près de l'escalier en face de la porte principale
 - 1 salle des GS ou techniciens de surface près de l'escalier en face de la porte principale
 - 1 salle de pansement au couloir EST
 - 2 toilettes repartis entre GS et malades accompagnants près de la porte principale au couloir NORD
 - 1 petit magasin pour matériels de nettoyage près de la place dédiée à l'ascenseur

A l'extrême EST du couloir, l'escalier secondaire se limitant au deuxième et dernier étage contrairement à l'escalier principal conduisant jusqu'au toit du bâtiment

✚ Une unité d'Endoscopie digestive équipée au Rez-de-chaussée :

- 1 salle de fibroscopie œsogastroduodénale et de coloscopie
- 1 salle d'Ano-rectoscopie
- 1 salle d'attente
- 1 bureau de médecin
- 1 magasin

✚ Une unité de Médecine Interne au premier étage (couloir EST) avec 18 lits dont 16 d'hospitalisation comprenant :

- 8 salles de deuxième catégorie de 2 lits (16 lits) chacune
- 1 salle de réanimation non fonctionnelle de 2 lits
- 1 salle de pansements et des soins en face de cette dernière
- 1 bureau du major à 10 m environ de l'escalier principal
- 1 salle des infirmiers à l'extrême du couloir
- 1 salle des GS ou techniciens de surface au début du couloir à 5 m environ de l'escalier
- 1 salle de réanimation
- 1 magasin

✚ Une unité de gériatrie au premier étage (couloir NORD) avec 12 lits d'hospitalisation :

- 2 salles VIP fonctionnelles à l'extrême du couloir
- 2 salles de première catégorie
- 1 salle de deuxième catégorie de 2 lits
- 2 salles de troisième catégorie de 3 lits (6 lits)
- 2 toilettes au début du couloir repartis entre GS et certains malades et leurs accompagnants

Au couloir NORD :

- 3 salles non fonctionnelles
- 3 bureaux de médecins
- 1 salle des CES et des Internes
- 2 toilettes répartis entre personnels
- Une grande salle de conférence en face de l'escalier principal et à mi-chemin entre les couloirs

Au couloir EST : Couloir des bureaux

- 6 bureaux de médecins
- 1 salle de consultation des professeurs
- 1 salle des archives
- Un secrétariat

2.2 Type d'étude et période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale, avec collecte rétrospective de données du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2019, et prospective du 1^{er} novembre 2020 au 30 avril 2021.

2.3 Population d'étude et lieu d'étude

L'étude a concerné les patients hospitalisés pendant la période de notre étude.

➤ Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les patients hospitalisés ayant reçu un traitement anticoagulant à dose préventive ou curative durant la période de notre étude et ayant présenté des complications.

➤ Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans notre étude tous les patients :

- N'ayant pas reçu de traitement anticoagulant
- Ayant reçus un traitement anticoagulant en dehors de la période de notre étude

2.4 Echantillonnage

Il s'agissait d'un échantillon exhaustif de tous les patients hospitalisés qui ont répondu aux critères d'inclusion et correspondant à la période d'étude.

2.5 Technique et recueil des données

Les données de l'enquête ont été reportées sur une fiche d'enquête individuelle préétablie à partir des dossiers des patients. Les données sociodémographiques, cliniques paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies.

❖ Variables étudiées

- Données sociodémographiques : âge, sexe, ethnie, profession, résidence, statut matrimonial, niveau de scolarisation
- Indication de la prescription de l'anticoagulant
- Le but de l'anticoagulant prescrit (traitement préventive, traitement curative)
- Nature de l'anticoagulant : AVK, Héparine standard, HBPM, Nouveaux anticoagulants oraux directs

- Examens complémentaires : INR, TP, TCA, NFS, créatininémie
- Protocole thérapeutique
- Issue de l'hospitalisation et complications retrouvées : décès, sortie contre avis médicale, bonne évolution.

2.6 Saisie et Analyse des données

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel SPSS 22.0 et la comparaison des données qualitatives ont été faites avec le Khi 2 pour un seuil de significativité $P < 0,05$.

2.7 Aspects éthiques

La confidentialité des données a été assurée par l'anonymisation et la sécurisation des dossiers des patients. Leur noms et prénoms ne figuraient pas sur la fiche d'enquête.

2.8 Définitions opérationnelles

- Le score de Wells simplifié dans la thrombose veineuse profonde

Facteurs prédisposants	
Cancer actif (en cours de traitement actif ou palliatif ou découvert depuis moins de 6 mois)	1 point
Parésie, paralysie ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	1 point
Alitement récent > 3 jours ou chirurgie majeure < 4 semaines	1 point
Examen clinique	
Douleur à la palpation du trajet des veines profondes	1 point
Tuméfaction (= œdème généralisé) de tout un membre	1 point
Tuméfaction unilatérale d'un mollet (> 3 cm de différence entre les 2 côtés) NB. : mesure faite 10 cm sous la tubérosité tibiale antérieure	1 point
Œdème prenant le godet	1 point
Développement d'une circulation veineuse collatérale superficielle (non variqueuse)	1 point
Diagnostic alternatif au moins aussi probable que celui de TVP	-2 points
Probabilité clinique FAIBLE (3%) c::) score : 0 point	
Probabilité clinique INTERMEDIAIRE (17%) q score: 1-2 points	
Probabilité clinique FORTE (75%) c::) score > 3 points	

➤ **Le score de Genève modifié dans l'embolie pulmonaire**

Facteurs prédisposants

Age > 65 ans	1 point
ATCD de TVP ou EP	3 points
Chirurgie ou fracture récente (< 1 mois)	2 points
Cancer actif	2 points

Symptômes

Douleur spontanée d'un mollet	3 points
Hémoptysie	2 points

Signes cliniques

FC 75-94/minute	3 points
FC ≥ 95/minute	5 points
Douleur provoquée à la palpation	4 points
Et œdème d'un mollet	

Probabilité clinique faible : si score entre 0-3

Probabilité clinique intermédiaire : si score entre 4-10

Probabilité clinique forte : si score ≥ 11

Taux de plaquette normale

Valeur normale comprise entre 150000-400000/mm³

Hyperplaquettose >400000/mm³

Thrombocytopénie <150000 /mm³

Stade de l'insuffisance rénale

Créatininémie

Chez l'homme la norme est comprise entre 80-110Umol/L

Chez la femme la norme est comprise entre 60-90Umol/L

Hyperfiltration chez l'homme >120Umol/ L / Chez la femme >100Umol/L

Hypofiltration chez l'homme <80Umol/ L / Chez la femme <60Umol/L

Débit de filtration glomérulaire

Valeur normale ≥ 90ml /min

IR Légère 60-89ml/min

IR modérée 30-59ml/min

IR sévère 15-29ml/min

IR terminale < 15ml/min

➤ **INR**

La valeur normale est comprise entre 0,5-1,5

La valeur de l'INR thérapeutique dans le traitement de la MTEV compris entre 2-3

Chez les malades portant les dispositifs valvulaires entre 3,5-4,5

➤ **Risque hémorragique**

Variable	Points
Age \geq 65 ans	+1
Antécédents d'accident cérébro-vasculaire	+1
Antécédents d'hémorragie gastro-intestinale	+1
Infarctus myocardique récent ou hématokrite < 30% ou créatinine sérique \geq 133 μ mol/l ou diabète	+1
Risque hémorragique	
Faible	0
Intermédiaire	1-2
Elevé	3-4

➤ **Taux de prothrombine**

La valeur normale est $>70\%$

➤ **Temps de céphaline Activé**

La valeur normale 24-41 secondes

NB= normal lorsqu'il dure une trentaine de seconde et le rapport TCA patient/TCA Témoin compris entre 0,8 et 1,2

➤ **Durée de traitement anticoagulant**

Maladies thromboemboliques veineuses

Le traitement peut durer jusqu'à 3mois

- Cardiopathies emboligènes**

Le Traitement anticoagulant à vie

- Embolie pulmonaire**

Le traitement peut durer jusqu'à 6mois

3 RESULTATS

3.1. Résultats globaux

Sur un total de 6829 patients reçus en hospitalisation pendant la période de notre étude sous un traitement anticoagulant, nous avons retenu 32 cas de complications liées à l'utilisation des anticoagulants, soit une fréquence de 0,46%.

3.2. Données sociodémographiques

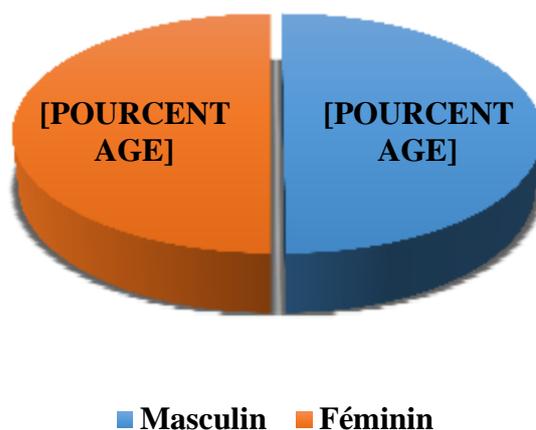


Figure 4 : répartition des malades selon le sexe

Dans notre étude nous avons retrouvé autant d'hommes que de femmes et le sex- ratio égale à 1.

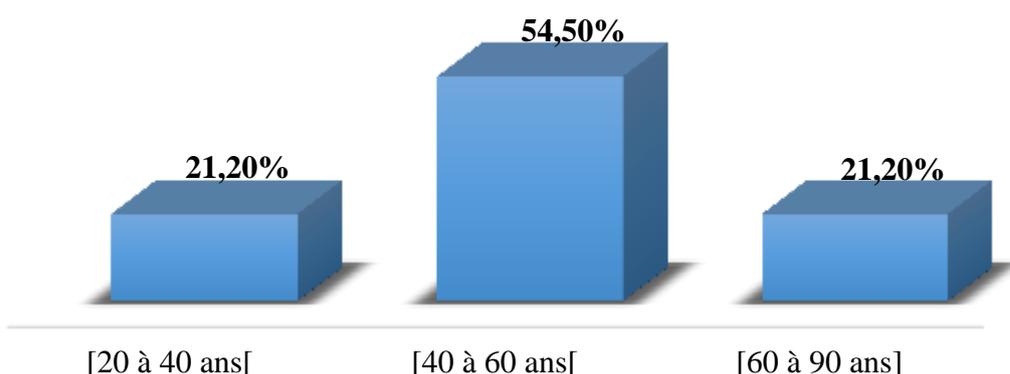


Figure 5 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

La tranche d'âge [40 à 60[ans a été représentée dans 54,5% des cas.

Tableau IV : Répartition des patients selon la profession

Profession	Effectif	Fréquence (%)
Femme au foyer	10	31,3
Commerçant	6	18,8
Informaticien	5	15,6
Chauffeur	3	9,4
Cultivateur	2	6,3
Retraite	2	6,3
Ouvrier	2	6,3
Étudiant	2	6,3
Total	32	100,0

La profession femme au foyer a été représentée dans 31,3% des cas.

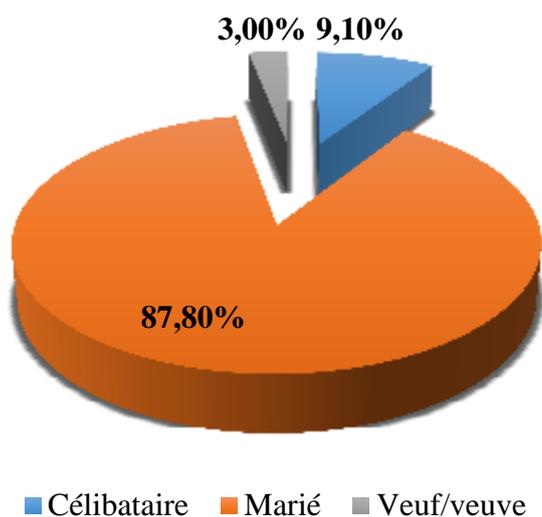


Figure 6 : Répartition des patients selon le statut matrimonial

Les patients étaient mariés dans 87,80% des cas.

Tableau V : Répartition des selon le niveau de scolarisation

Scolarisation	Effectif	Fréquence (%)
Non scolarise	13	40,6
Étude primaire	4	12,5
Étude secondaire	6	18,8
Étude supérieure	3	9,4
Étude coranique	6	18,8
Total	32	100,0

Les patients étaient non scolarisés dans 40,6% des cas.

Tableau VI : Répartition des patients selon le lieu de Résidence

Résidence	Effectif	Fréquence (%)
Bamako	24	75,0
Kati	4	12,4
Ségou	2	6,3
Mopti	2	6,3
Total	32	100,0

Les patients résidaient à Bamako dans 75 % de cas.

3.3. Donnes cliniques et paracliniques

Tableau VII : Répartition des patients selon les Antécédents médico-chirurgicaux

Antécédents médico- chirurgicaux	Effectif (n = 64)	Fréquence (%)
	VIH	3 20
	UGD	4 26,6
	HTA	2 13,33
Médicaux	Diabète	3 20
	Drépanocytose	1 6,66
	Cirrhose	1 6,66
	Néoplasie du larynx	1 6,66
	Césarienne	1 50
Chirurgicaux	Trachéotomie	1 50

Les patients présentaient comme principal antécédent médical UGD dans 26,6% des cas et comme antécédent chirurgical la césarienne et la trachéotomie % des cas.

Tableau VIII: Répartition des patients selon le but du traitement anticoagulant

But du traitement	Effectif	Fréquence (%)
Préventif	22	68,8
Curatif	10	31,3
Total	32	100,0

Le but du traitement était préventif dans 68,8% des cas.

Tableau IX : Répartition des patients selon le traitement anticoagulant utilisé

	Traitement anticoagulant utilisé	Effectif	Fréquence (%)
Héparines	Enoxaparine 4000UI/J	14	43,8
Seul	Calciparine 5000UI/J	9	28,2
	Enoxaparine 6000UI + 1CP Fluindione/J	4	12,5
	Enoxaparine 6000UI + 1/2CP Fluindione/J	1	3,1
Héparines + AVK	Enoxaparine 6000UI + 1/2CP Wafarine/J	1	3,1
	Enoxaparine 10000UI +1CP Fluindione/J	1	3,1
	Enoxaparine 6000UI + 1CP Wafarine/J	1	3,1
	Enoxaparine 6000UI + (1CP +1/4CP) Wafarine/J	1	3,1
AVK seul		0	0,0
NACO*		0	0,0
	Total	32	100,0

Les héparines seul ont été utilisé en majorité dans 72% des cas.

Tableau X: Répartition des patients selon l'indication du traitement anticoagulant

Indication du traitement	Effectif	Fréquence (%)
Prevention des maladies thromboemboliques	22	68,8
Thrombose veineuse profonde	9	28,1
Cardiopathie emboligène	1	3,1
Total	32	100,0

la prévention des maladies thromboemboliques a été l'indication du traitement dans 68,8 % des cas.

Tableau XI: Répartition des patients selon la durée du traitement anticoagulant

	Durée du traitement préventif	Effectif(n=32)	Fréquence (%)
Héparine de bas poids moléculaire	<14jours	14	60 ,86
	>14 jours	9	39,14
AVK	≤ 03 mois	0	0
	≥ 03 mois	8	88 ,88
Total		32	11,11
			100 ,0

L'héparine de bas poids moléculaire a été utilisée pour une durée < 14 jours dans 60,86% des cas, l'AVK a été utilisé pour une durée ≥3mois dans 88,88% des cas.

Tableau XII: Répartition des patients selon le traitement associé

Traitement associé	Effectif	Fréquence (%)
Nefopam	18	56,3
Paracétamol	12	37,5
Tramadol	1	3,1
Nefopam + Oestroprogestatif	1	3,1
Total	32	100,0

Le Néfopam était le traitement associé dans 56,3% des cas

Tableau XIII: Répartition des patients selon le taux de prothrombine avant le traitement anticoagulant

Taux de prothrombine	Effectif	Fréquence (%)
Diminué	3	9,5
Normal	14	43,7
Non précisé	15	46,8
Total	32	100,0

Le taux prothrombine avant le traitement anticoagulant était normal dans 43,7% des cas.

Tableau XIV: Répartition des patients selon le taux de prothrombine après le traitement anticoagulant

Taux de prothrombine	Effectif	Fréquence (%)
Diminué	12	37,5
Normal	5	15,6
Non précisé	15	46,8
Total	32	100,0

Le taux de prothrombine après le traitement anticoagulant était bas dans 37,5% des cas.

Tableau XV: Répartition des patients selon le taux de plaquette avant le traitement anticoagulant

Taux de plaquettes	Effectif	Fréquence (%)
Thrombopénie	0	00,0
Normal	16	50
Hyperplaquettose	2	6,2
Non déterminé	14	43,8
Total	32	100,0

Le taux de plaquette avant le traitement anticoagulant était normal dans 50% des cas.

Tableau XVI: Répartition des patients selon le taux de plaquettes après le traitement anticoagulant

Taux de plaquettes	Effectif	Fréquence (%)
Thrombopénie	12	37,5
Normal	4	12,5
Hyperplaquettose	2	6,2
Non déterminé	14	43,8
Total	32	100,0

Le taux de plaquette était bas après le traitement anticoagulant chez 37,5% des cas.

Tableau XVII : Répartition des patients selon le débit de filtration glomérulaire avant le traitement anticoagulant

Débit de filtration glomérulaire	Effectif	Fréquence (%)
Insuffisance rénale terminale	0	0,0
Insuffisance rénale sévère	0	0,0
Insuffisance rénale modérée	1	3,0
Normal	11	34,5
Non déterminé	20	62,5
Total	32	100,0

Le débit de filtration glomérulaire avant le traitement anticoagulant était normal dans 34,5% des cas.

Tableau XVIII: Répartition des patients selon le débit de filtration glomérulaire après le traitement anticoagulant

Débit de filtration glomérulaire	Effectif	Fréquence (%)
Insuffisance rénale terminale	0	0,0
Insuffisance rénale sévère	0	0,0
Insuffisance rénale modérée	7	21,9
Normal	5	15,6
Non déterminé	20	62,5
Total	32	100,0

Les patients présentaient une insuffisance rénale modérée dans 21,9% des cas après le traitement anticoagulant.

Tableau XIX: Répartition des patients selon l'INR du malade au moment des complications

INR	Effectif (n=9)	Fréquence (%)
1-2	0	00,0
2-3	2	22,2
4-5	7	77,8

Les patients avaient un INR compris entre 4-5 dans 77,8% des cas au moment des complications.

Tableau XX: Répartition des patients selon les complications retrouvées

Complications retrouvés	Effectif	Fréquence (%)
Hémorragies du tractus digestif	14	43,8
Thrombopénie de type II	12	37,5
Insuffisance rénale par atteintes des petits vaisseaux	6	18,8
Total	32	100

Les hémorragies étaient les complications retrouvées dans 43,8% des cas.

Tableau XXI: Répartition des patients selon la conduite à tenir

Conduite à tenir	Effectif	Fréquence (%)
Arrêt temporaire de l'anticoagulant	22	68,8
Transfusion sanguine (concentré globulaire)	10	31,3
Total	32	100

L'arrêt temporaire du traitement anticoagulant était la conduite à tenir retrouvée dans 68,8% des cas.

Tableau XXII : Répartition des patients selon l'évolution

Évolution	Effectif	Fréquence (%)
Bonne évolution	23	71,9
Décès	0	0,0
Sortie contre avis médicale	9	28,1
Total	32	100

Notre étude a retrouvé une bonne évolution dans 71,9% des cas

3.4. Etude Analytique

Tableau XXIII : Relation entre les complications et la tranche d'âge

	Âge du malade			Total
	[20-40 ans [[40-60 ans [[60-90 ans]	
Complications retrouvées				
Insuffisance rénale sévère	2(6,3%)	3(9,4%)	1(3,1%)	6(18,8%)
Thrombopénie de type II	3(9,4%)	6(18,8%)	3 (9,4%)	12 (37,5%)
Hémorragie du tractus digestif	2 (6,3%)	8 (25,0%)	4(12,5%)	14 (43,8%)
Total	7(21,9%)	17 (53,1%)	8(25,0%)	32(100,0%)

Test exact de Fisher =1,096 ; ddl = 4 ; **p = 0,895**

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre les complications et la tranche d'âge.

Tableau XXII: Relation entre les complications et le traitement associé

Complications retrouvées	TRAITEMENT ASSOCIE				Total
	Néfopam	Paracétamol	Tramadol	Nefopam+ oestroprogestatif	
Insuffisance rénale sévère	3 (9,4%)	3 (9,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6(18,8%)
Thrombopénie de type II	8(25,0%)	3 (9,4%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	12(37,5%)
Hémorragie du tractus digestif	7(21,9%)	6 (18,8%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	14(43,8%)
Total	18(56,3%)	12(37,5%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	32(100,0%)

Test exact de Fisher = 4,180 ; ddl = 6 ; **p = 0,652**

Il n'y avait pas de lien statistique entre le traitement associé et la survenue des complications.

Tableau XXIII: Relation entre les complications et le sexe

Complications retrouvées	Sexe du malade		Total
	Masculin	Féminin	
Insuffisance rénale sévère	1(3,1%)	5(15,6%)	6(18,8%)
Thrombopénie de type II	9(28,1%)	3(9,4%)	12(37,5%)
Hémorragie du tractus digestif	6(18,8%)	8(25,0%)	14(43,8%)
Total	16(50,0%)	16(50,0%)	32(100,0%)

Test exact de Fisher = 5,952 ; ddl = 2 ; **p = 0,052**

Il n'y avait pas de lien statistique entre la survenue des complications et le sexe.

Tableau XXIV: Relation entre les complications et l'indication du traitement anticoagulant

Complications retrouvées	Indication du traitement			Total
	Thrombose veineuse profonde	Cardiopathie emboligene	prevention des maladies thromboem boliques	
Insuffisance renale sévère	4(12,5 %)	0(0,0%)	2(6,3%)	6(18,8%)
Thrombopénie de type II	0(0,0%)	1(3,1%)	11(34,4%)	12(37,5%)
Hémorragie du tractus digestif	5(15,6%)	0(0,0%)	9(28,1%)	14(43,8%)
Total	9(28,1%)	11(3,1%)	22(68,8%)	32(100,0%)

Test exact de Fisher = 10,549 ; ddl = 4 ; **p = 0,009**

Il existe un lien statistique entre la survenue des complications et l'indication du traitement anticoagulant

Tableau XXV: Relation entre les complications et le traitement anticoagulant

Complications retrouvées	Traitement anticoagulant utilise par le malade				Total
	enoxaparine	calciparine	enoxa+wafarine	enoxa+luindione	
Insuffisance rénale sévère	1(3,1%)	2(6,3%)	2(6,3%)	1(3,1%)	6(18,8%)
Thrombopénie de type II	7((21,9%)	4(12,5%)	0(0,0%)	1(3,1%)	12(37,5%)
Hémorragie du tractus digestif	6(18,8%)	3(9,4%)	1(3,1%)	4(12,5%)	14(43,8%)
Total	14(43,8%)	9((28,1%)	3(9,4%)	6(18,8%)	32(100,0%)

Test exact de Fisher = 8,290 ; ddl = 6 ; **p = 0,218**

Nous n'avions pas retrouvé de lien entre les complications et le traitement anticoagulant.

4 COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive avec recueil des données rétrospectif allant du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2019 et prospectif allant du 1^{er} novembre 2020 au 30 avril 2021.

Elle s'est déroulée dans le service de Médecine Interne du CHU du Point G. L'objectif de cette étude était d'étudier les complications liées à l'utilisation des anticoagulants dans le service de Médecine Interne du CHU du Point G.

4.1.Limites de l'étude :

Au cours de notre étude nous avons rencontrés, certaines difficultés entre autres :

- Une mauvaise conservation et remplissage des dossiers médicaux, rendant certains non utilisables
- La non réalisation de certains bilans biologiques par les malades par faute de moyens financiers
- Manque de données : durée de traitement, traitement du malade, les résultats de bilans paracliniques non mentionnés dans les dossiers

4.2.Épidémiologie

a. Fréquence

Notre étude a retrouvé une fréquence de 0,46 %, Ce résultat était inférieur à celui de **Millogo** [8] qui avait retrouvé 8,26 %. Cette différence pourrait s'expliquer par la différence de l'indication du traitement anticoagulant et son lieu d'étude (un service de cardiologie).

b. Sexe

Notre étude a retrouvé un sex-ratio égale à 1. Ce résultat est différent de celui de **Chibane** [7] et inférieur à celui de **Millogo** [8] qui ont retrouvé respectivement une prédominance masculine soit 1,17 et 2,17.

c. Age

La tranche d'âge [40 – 60]ans était représentée dans 54,50%. L'âge moyen était de $48,13 \pm 15,90$ ans avec des extrêmes entre 21 et 80 ans. Ce résultat est proche de ceux de **Chibane** [7] qui avait retrouvé un âge moyen de 50 ans, et proche à celui de celui de **Millogo** [8] qui avait retrouvé un âge moyen de $49,31 \pm 17,68$ ans.

d. Profession

La profession femme au foyer a été représentée en majorité dans notre étude soit dans 31,1% des cas, ce résultat était semblable à celui de **Millogo** [8] qui avait retrouvé 31,58% de femme

au foyer.

e. Résidence

La majeure partie des malades résidait à Bamako soit 75,0% des cas. Ce résultat est semblable de celui de **Millogo** [8] qui a retrouvé que 78,94% de patients résidaient dans la ville (capitale).

f. Antécédants médicaux des malades

L'UGD soit 12,5% et le VIH soit 9,4% étaient les principaux antécédents médicaux retenus au cours de notre étude. Ce résultat était différent de celui de **Millogo** [8] qui avait retrouvé l'HTA (36,84 %), l'intoxication alcoolique (26,32%), tabagisme (15,79%). Cette différence s'expliquerait par la différence du service d'étude et le fait que notre population est en majorité musulmane.

g. INR des malades et traitements associés

Notre étude avait retrouvé un INR qui était élevé entre 4-5 dans 77,8% des cas. Ce résultat est différent de celui retrouvé par **Millogo**[8] qui avait retrouvé l'INR élevé à 11 au moment des complications.

Pour les traitements associés nous avons retrouvé chez 18 patients comme traitement associé le Néfopam soit 56,3% et du Paracétamol chez 12 patients soit 37,5%. Notre résultat est différent de ceux de **Chibane** [7] qui avait retrouvé comme traitement associé l'amiodarone dans 78% et antiagrégant plaquettaire dans 10% de cas et celui de **Millogo** [8] qui avait retrouvé un traitement antiagrégant plaquettaire comme traitement associé dans 89,47% des cas. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait qu'il n'existe pas d'interaction médicamenteuse entre les anticoagulants et le paracétamol (si le paracétamol est utilisé à dose normale $\leq 4g/J$). Par contre il existe une augmentation de la concentration plasmatique de l'anticoagulant avec une majoration du risque hémorragique lors de l'association anticoagulant et antiagrégant plaquettaire ou de l'association antiarythmique et anticoagulant.

h. Indication du traitement anticoagulant

Notre étude avait retrouvé comme indication la prévention des maladies thromboemboliques dans 68,8% des cas, thrombose veineuse dans 28,1% des cas et la cardiopathie emboligène dans 3,1% des cas. Notre résultat est différent de ceux de **Millogo** [8] et **Chibane** [7] qui ont retrouvé respectivement : infarctus du myocarde dans 21,05% des cas, la thrombose intra cardiaque dans 15,79% des cas et les prothèses mécaniques de valves dans 60% des cas. Cette différence peut s'expliquer par le fait que leurs études étaient faites dans un service de cardiologie d'où l'indication des pathologies cardiovasculaires.

i. Anticoagulant utilisé

Nous avons retrouvé comme anticoagulant utilisé l'héparine seule dans 72% des cas, l'héparine +AVK dans 28% des cas. Ce résultat est supérieur à celui de **Simpara** [9] qui avait retrouvé Enoxaparine sodique (HBPM) dans 66,6% cas, et différent de celui de **Millogo** [8] qui avait retrouvé 96,17% des patients qui étaient sous Enoxaparine sodique et 96,03% sous fluindione. Ce résultat pourrait s'expliquer par la différence de l'indication traitement anticoagulant et le but du traitement anticoagulant.

j. Complications retrouvées

Notre étude avait retrouvé comme complications :les hémorragies du tractus digestif soit 43,8% , la thrombopénie induite par héparine type 2 soit 37,5%, insuffisance rénale par atteintes des petits vaisseaux soit 18,8%.ce résultat est semblable à celui de **Millogo** [8] qui a retrouvé le saignement du tractus digestif 31,58% et proche de ceux de **Simpara** [9] et **Chibane** [7]qui ont retrouvé respectivement : hémorragies du tractus digestif 58,3% ; les hémorragies(hématomes 33%,hémorragies digestives 40%).

k. Durée du traitement anticoagulant

La durée du traitement anticoagulant dépend de l'indication du traitement. Dans notre étude nous avons retrouvé une durée ≤ 14 Jours pour les HBPM et une durée ≥ 3 Mois pour les AVK, ce résultat était différent de celui de **Millogo** [8] qui avait retrouvé 16 semaines \pm 58semaines.cette différence s'expliquerait par le fait que son indication du traitement anticoagulant était différente de celle de notre étude (prévention de la maladie thromboembolique).

l. Évolution

Notre étude avait retrouvé une bonne évolution des malades après une complication au traitement anticoagulant soit 71,9 % , une sortie contre avis médicale chez 28,1% et une absence de décès à 0% ce résultat est semblable à ceux de **Chibane** [7] soit une bonne évolution dans 86% pour un taux de décès à 13% et **Millogo** [8] soit une bonne évolution dans 78,95% pour un taux de décès à 21,5%.

m. Conduite à tenir devant les complications

Notre étude avait retrouvé comme principale conduite à tenir l'arrêt temporaire du traitement anticoagulant dans 22 cas soit (68,8%), la transfusion sanguine de concentrate globule rouge dans 10 cas (31,3%). Ce résultat est différent de celui de **Millogo** [8] qui avait retrouvé l'arrêt définitif du traitement anticoagulant dans 7 cas, l'arrêt temporaire avec contrôle rapproché d'INR dans 3 cas et reprise du traitement AVK à distance, une transfusion sanguine dans 5 cas et l'administration de vitamine K dans 3cas. Cette différence peut s'expliquer par le fait que la conduite à tenir dépend de la complication retrouvée.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

Les traitements anticoagulants malgré leur accessibilité limitée connaissent une utilisation importante dans notre service où les complications liées à leur utilisation sont aussi réelles.

Notre étude a retrouvé une fréquence de 0,46%. Les principales complications étaient les hémorragies du tractus digestif, la thrombopénie, l'insuffisance rénale par atteintes microvasculaires. La prévention des maladies thromboemboliques veineuses, la thrombose veineuse profonde et la cardiopathie emboligène étaient Les principales indications du traitement anticoagulant. Le traitement anticoagulant était les héparines seules étaient (Enoxaparine =92,9%). L'évolution était favorable dans 71,9 % des cas.

Recommandations

Au terme de notre travail nous formulons les recommandations suivantes :

❖ Aux autorités politiques et sanitaires

- Assurer la formation continue du personnel soignant dans la prise en charge des complications suites à une anticoagulothérapie.
- Approvisionner de façon régulière les unités d'urgence en oxygène et en antidotes contre les anticoagulants.
- Equiper le laboratoire des structures et de réanimation en matériaux et réactifs dans la prise en charge des maladies thromboemboliques veineuses et cardiopathie emboligène.

❖ Aux autorités administratives de l'hôpital

- Informatiser les données des patients et les centraliser en vue d'une meilleure exploitation.
- Faire une meilleure sensibilisation du personnel soignant sur les complications liées aux traitements anticoagulants.

❖ Aux personnels soignants

- Assurer l'éducation thérapeutique des patients souffrant des maladies cardiovasculaires et leur prise en charge.
- Assurer une surveillance des patients sous anticoagulants dans le but de prévenir d'éventuelle complications.
- Rédiger les protocoles de prise en charge des maladies thromboemboliques veineuses et cardiopathies emboligènes.

❖ Aux patients et aux parents de malades

- Respecter les heures de prise des médicaments.
- Être réceptif à l'éducation thérapeutique.
- Informer le médecin devant tout signe de saignement au cours du traitement anticoagulant.

RÉFÉRENCES

1. **VIDAL**. Les traitements anticoagulants. [Site int] 2009-2020 Disponible sur URL : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/anticoagulant.html>. Consulté le 12.12.2020 à 11h32.
2. **Leger P, Cambus JP, Boneu B, Boccalon H**. Les cliniques d'anticoagulants. Sang Thromb Vaiss 2003 ;15(6) :288-90
3. **Nichols, Townsend, Scarborough P, Rayner M**. cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. European Heart J 2013; 34(39): 3028-34
4. **Michel P, Lathetize M, Brun-Sonnet R, Domecq S, Kret M, Quenon JL**. Les événements indésirables graves dans les établissements de sante : fréquence, évitabilité et acceptabilité. DRESS 2011 ; N° 76 :78p
5. **Roue E**. Accidents hémorragiques sévères sous association de traitements antithrombotiques : Etude épidémiologique rétrospective chez les patients hospitalisés à Longjumeau. [These Med], univ. Longjumeau, fac de médecine Paris. 2017 : p78.
6. **Den Exter P, Beeres S, Eikenboom J, Klok F, Huisman M**. Traitements anticoagulants et complications hémorragiques chez les patients atteints de dispositifs d'assistance ventriculaires gauche (LVAD) : Expert Rev of cardiovas ther 2020 ; 18(6) :363 -372
7. **Chibane S, Bennouna G, Machtache R, Louffi A, Zekraoui M**. Accidents hémorragiques aux antagonistes de la vitamine K : étude rétrospective au CHU de Casablanca. J cardiol cardiovas Res 2020 ; 1(2) :1-6.
8. **Millogo GRC, Kologo JK, Kinda G, Yameogo NV, Tougma JB, Kambire Y, et al**. Les accidents du traitement anticoagulant dans le service de cardiologie du centre hospitalier universitaire Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou (Burkina Faso). Pan Med J 2018 ; 29 :1- 6.
9. **Simpara M**. Audit sur la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse au CHU du Point G. [These Med] USTTB, FMPOS Bko 2009. N°10M22 :92p
10. **Boneu B, Casenave JP**. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la coagulation. Boehringer Ingelheim edit. 2^{ème} éd révisée.1997 :281 p
11. **T De revel, oghmi**, Physiologie de l'hémostase. EMC-Dentisterie 1 (2004) :71-81
12. **Potron G, Nguyen P**. Héparines. Encycl Méd Chir 2001 ; 19-3560 :11 p.
13. **Kassis J**. Thrombocytopénie : portez une attention particulière à l'héparine. Ann Biol Clin Québec. 2006 ; 43(2) :24-7.

14. **Levesque H.** L'histoire des traitements anticoagulants. Rev Med Int 2004 ; 25 : 315-7
15. **Boneu B.** Anticoagulants-utilisation pratique. Encycl Méd Chir, cardiologie, 11- 913-A-10,200 : 8p.
16. **Hirsh J, Dalen JE, Anderson D, Poller L, Bussey HI.** Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 1998 ; 114(suppl) : 445S-469S.
17. **Albers GW, Dalen JE, Laupacis A et al.** Antithrombotic therapy in atrial fibrillation Chest 2001; 119:194S-206 S.
18. **Société française de cardiologie (SFC).** Antivitamine K recommandations. Paris ; septembre 2008 ; <http://www.cardio-sfc.org> . Consulte le 12- 12 -2020
19. **Magagnoli M, Masci G, Castagna L.** Prophylaxis of central venous catheter-related thrombosis with minidose warfarin in patients treated with high dose chemotherapy and peripheral blood stem-cell transplantation: Retrospective analysis of 228 cancer patients. Am J Hematol 2006 ;81(1):1-4.
20. **Vidal Recos.** Traitement par AVK. URL : [http://www.vidalrecos.fr/pages/index.php?url=login&idfiche=1511&titre=Traitement par AVK](http://www.vidalrecos.fr/pages/index.php?url=login&idfiche=1511&titre=Traitement_par_AVK) . Consulté le 12.12.2020 à 11h02.
21. **Landry Y, Rival Y.** Dictionnaire pharmaceutique : pharmacologie et chimie des médicaments. Paris : Tec et Doc : d. médicales internationales 2006 : 921p.
22. **Samama M-M, Conard J, Flaujac C, Combe S, Horellou M-H.** Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants. J Mal Vasc. déc 2011;36:S10-S15.
23. **Cabral KP.** Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. J Thromb Thrombolysis. Août 2013 ;36(2) :133-140.
24. **Delavenne X.** Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux Anticoagulants oraux. Presse Médicale. Sept 2013 ;42(9) :1206-1212.
25. **Elalamy PI, Solignac M.** La pharmacologie du rivaroxaban et ses effets sur les tests d'hémostase. Le praticien en anesthésie réanimation. Sept 2012 ;16(HS2) :15-20
26. **Faile D, Ajzenberg N.** Quoi de neuf sur les nouveaux anticoagulants oraux directs ? Archives des maladies du coeur et des vaisseaux Pratique. 15 févr 2012 ;18(204) :24-27
27. **Lafuente-Lafuente C, Oasi C, Belmin J.** Les traitements anticoagulants oraux chez les personnes âgées : faut-il encore prescrire des antivitamines K ? La Presse Med 2019 ;48(2) :154 -164

28. **Gouin-Thibault I.** Nouveaux anticoagulants par voie orale : faut-il une surveillance biologique ? Rev. franc lab. Fév, 2012 ;42(439bis) :9-12
29. **Lu G, De Guzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al.** A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. Nat Med. 3 Mars 2013 ;19(4) :446-451.
30. **Meyer G.** Utilisation des anticoagulants dans le traitement de la maladie veineuse thromboembolique, correspond en risque cardiovas 2007 ;5(1) : 2p
31. **Prandoni P.** Prevention and treatment of venous thromboembolism with low molecular weight heparins: clinical implications of the recent European guidelines. Thromb j 2008; 6:1-5
- Bousslama K, Harmel A, Ben Dridi M, Ben Hassine.** Thrombocytopenie majeure induite par heparine. Rapport de 3cas. Jul 1996 ;74(6-7) :309-12
32. **Franchini M.** Heparin-induced thrombocytopenia: une mise à jour. Thrombosis journal 2005 ; 3 : 14.
33. **Baccus Ch, P. Hans P, Brichant J.F.** Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH). Rev Med Liège 2009 ; 64(9) : 450-456.
34. **Elalamy I.** Accidents iatrogènes liés à l'héparinothérapie. EMC (Elsevier Masson, paris), Hematologie 2007 ,2 : 617-630
35. **Sucio O, Le Hello C, Maiza D, Gautier P.** L'anti agrégation a-t-elle une place en cas de thrombopénie tardive induite par l'héparine. J Mal Vas (Paris) 2005 ; 30(2) : 94-97.
36. **Davoren A, Aster RH.** Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis. American Journal of Hematology 2006 ; 81 : 36-44.
37. **Elalamy I.** Heparin-induced thrombocytopenia: A complex clinical and laboratory paradox requiring multidisciplinary management. Anesthesiology rounds, J thrombosis and hemostase ;7(11). P .1932- 1934
38. **Frossard V, Lovey PY, Zenhäusern R, Stalder M.** Thrombopénie induite par l'héparine. Caduceus express juil 2008 ; 10(7) :5-9
39. **Serraj K, Mecili M, Aouni M, Maaouni A, Andrès E.** Les thrombopénies médicamenteuses idiosyncrasiques. Rev med int 2009 ; 30 :866-871.
40. **Benkirane R, Skalli S, Soulaymani Bencheikh R.** Apport de la pharmacovigilance dans le diagnostic d'une suspicion de thrombopénie induite par l'héparine. Bulletin d'informations de pharmacovigilance sept-oct 2007 ; 9(4) :6-7

41. **Cooney F.M.** Heparin-induced thrombocytopenia: advances in diagnosis and treatment. *Critical care nurse* déc 2006; 26(6) :30-36.
42. **Pouplard C, Regina S, Gruel Y.** Thrombopénie et thrombose induite par l'héparine : un syndrome clinico--biologique sévère. *Rev franc labo* 2006 ; 378 :49-58.
43. **Gruel Y.** Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine, Physiopathologie, diagnostic et traitement. *Rev. Med Int* 2004 ; 25 :35-45.
44. **Elalamy I, Page Y, Viallon A, Tardy B, Conard J, Helft G.** Diagnostic et gestion des thrombopénies induites par l'héparine : Aspects biologiques et cliniques. *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 961-974.
45. **Bounameaux C.** Thrombopénie induite par l'héparine associée à une activation plaquettaire dépendante de l'IL-8 et à un syndrome des anticorps anti-phospholipides. [These Med], Univ. Genève, 2008 ; n°10544 :597
46. **Pachter HL, Riles TS.** Low dose heparin: bleeding and wound complications in the surgical patient. A prospective randomized study. *Ann Surg* 1977; 186: 669-74.
47. **Bonnet F, MoraIt P, De Witte, Bernard N, Lacoste D, Beylot J.** accidents hémorragiques Des Héparines de bas poids moléculaire : 15 observations. *Rev Med Int* 2001 ; 22 :761-3.
48. **BESANCON.** Accidents des anticoagulants. <http://www.besancon-cardio.org/cours/56bisphp>. Dernière mise à jour le 18-08-2004. Consulté le 12 -12-2020
49. **Franco A.** Héparines de bas poids moléculaire et risque hémorragique chez le malade âgé. *Rev Med Int* 2001 ; 22 :118-9.
50. **Chadenat ML, Dupont C, Mignot H, Morelon S, Dorra M, Rouveix E.** Complications hémorragiques lors des traitements par héparines de bas poids moléculaire : A propos de sept observations. *Rev Med Int* 2001 ; 22(1) :5- 96
51. **Guermazi S, Znazen R.** Les résistances aux traitements curatifs par l'héparine non fractionnée. *Rev Med Int* 2009 ; 30 :331–334.
52. **Anderson JAM, Saenko EL.** Heparin resistance. *British journal of anaesthesia* april 2002; 88(4):467-469.
53. **Gallais, Bredoux H, Rancourt M F, Dallot A, Salama 1, Laroche.** Toxidermie à l'héparine. *Presse Med Int* 1996 ; 25 : 1 040.
54. **Gil H, Fest T, de Waizières B, Desmurs H, Dupond IL.** Ostéoporose induite par l'héparine à propos d'un cas. *Rev. Med. Int* 1998 ; 19 :520-2.

55. **Pachter HL, Riles TS.** Low dose heparin: bleeding and wound complications in the surgical patient. A prospective randomized study. *Ann Surg* 1977; 186: 669-74.
56. **AFSSAPS.** Mise au point sur le bon usage des antivitamine K. : principales informations concernant les indications et la surveillance du traitement pour les professionnels de santé. Disponible au [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-KAVK/Medicaments-antivitamin-K-AVK-et-prevention-de-la-iatrogenie_medicamenteuse/ \(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-KAVK/Medicaments-antivitamin-K-AVK-et-prevention-de-la-iatrogenie_medicamenteuse/(offset)/0). Consulté le 12 -12- 2020
57. **HAS.** Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par an vitamines en ville et en milieu hospitalier. Recommandations HAS ; Avr 2008 : <http://www.has-sante.fr> Consulté le 12 -12- 2020
58. **AFSSAPS.** Traitement anticoagulant oral par antivitamine K (AVK).2009 ; URL : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/fa4f250a5847152f27000746ef02baa5.pdf Consulté le 12 -12- 2020
59. **ISMAAP.** Thrombose et embolie. URL : <http://www.ismaap.org/index.php?id=205> Consulté le 12 -12- 2020
60. **SOS attaque cérébrale.** Infarctus cérébral. URL: <http://www.attaquerebrale.org/qu-est-ce-que-l-avc-/infarctus-cerebral-transitoire-ou-constitutionnel-ait-ou-aic.html>. Consulté le 12 -12- 2020
61. **L'assurance maladie.** Nouveaux anticoagulants oraux : une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation. paris ; 27 Nov 2013 : 50p
62. **Dumarcet N, Goebel F.** Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance ANSM 2012 : 34p.
63. **Cooney F.M.** Heparin-induced thrombocytopenia: advances in diagnosis and treatment. *Critical care nurse* déc 2006; 26(6) :30-36.

ANNEXES

Fiche d'enquête

A. Données sociodémographiques

Sexe /.../ a) masculin b) féminin ; Age /.... /ans

Profession /.... / a) fonctionnaire b) cultivateur c) ménagère d) retraite

Statut matrimonial /.... / a) marié(e) b) célibataire c) veuf (Ve)

Niveau de scolarisation /.... / a) non scolarisé b) primaire c) secondaire d) supérieure e) école coranique

Résidence /.... /a) rurale b) urbaine

B. Antécédents

➤ Personnel

Diabète /.... / a) oui b) non ; IDM /.... / a) oui b) non ;

Hypertension artérielle/.... / a) oui b) non ; Hémorragie digestive/.../a) oui b) non Autres pathologies associées (à préciser)

➤ Antécédents chirurgicaux

a) Adénomectomie

b) Césarienne

c) Laparotomie

d) Chirurgie thoracique

e) Autres (à préciser)

Traitement anticoagulant ou antithrombotique quel est l'indication du traitement /.... / a) thrombose veineuse profonde ; b) artériosclérose ; c) infarctus du myocarde d) ; cardiopathie emboligène e) prévention des maladies thromboemboliques ; f) autres (à préciser)

Sous quel traitement anticoagulant êtes-vous ? /..../

a) Acenocoumarole ; b) Wafarine ; c) Enoxaparine ; d) Calciparine e) dabigatran f) rivaroxaban

Autre (à préciser)

A quelle dose ? /.... / a)5mg ; b)2mg ; c) 4000UI d) 5000UI e)10mg f)20mg

Combien de comprimés ou injection prenez-vous par jour ?

a) b) ne sait pas

A quel moment les prenez-vous ? /.... /

a) matin ; b) midi ; c) soir ; d) à n'importe quel moment selon les jours

Quelle est la durée d'administration des anticoagulants pour la prophylaxie ? /.../

a) 1-3 jours ; b) 4-6 jours ; c) 7-10 jours ; d) 11-14 jours ; e) 14 jours

Quand doit on contrôler l'INR après équilibre ? /.../

a) au moins tous les mois ; b) en cas de saignement ; c) si ajout d'un nouveau traitement ; d) en cas de fièvre ; e) ne sait pas

Quelle est votre zone cible thérapeutique d'INR ? /.../

a) 2-3 ; b) 2,5-3,5 ; c) 3-4,5 ; d) ne sait pas

Devez-vous adopter un régime alimentaire particulier ? /.../

a) non ; b) oui ; c) ne sait pas. Si oui le quel

Dès que vous prenez un nouveau médicament devez-vous avertir votre médecin ? /..... / a) oui ; b) non ; c) ne sait pas

Si vous avez oublié votre médicament que faites vous ? /..... /

a) prendre le médicament si oublié inférieur à 8 heures et sauter la prise si oublié supérieur à 8 heures ; b) saute la prise ; c) ne sait pas prend double dose le lendemain d) autres.....

Quels médicaments prenez-vous en cas de maux de tête, de dos, de douleurs articulaires /... /

a) aspirine ; b) paracétamol (doliprane, Efferalgan)

c) autre (à préciser)

Les principales complications retrouvées ? /.../

a) Hémorragie ; b) thrombopénie ; c) allergies ; d) manifestations dermatologiques e) autres (à préciser)

La conduite à tenir

a) Arrêt définitif du traitement anticoagulant b) arrêt temporaire c) transfusion sanguine d) transfusion vitamine k

Évolution

a) Bonne évolution b) décédé c) décharge d) transfert

Fiche signalétique

Nom : Touré **Prénom :** Pamela Tekam Larissa

Titre de la thèse : Complications liées à l'utilisation des anticoagulants dans le service de médecine interne du CHU du Point G.

Email : pamelatekam7@gmail.com

Année universitaire : 2020-2021

Pays d'origine : Mali

Date de soutenance :

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : bibliothèque de la faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Secteur d'intérêt : médecine interne, centre hospitalier universitaire du point G

Numéro de thèse :

Résumé

Introduction : les complications liées à l'utilisation des anticoagulants sont nombreuses, le diagnostic clinique et paraclinique est variable pour chaque complication, avec un pronostic différent en fonction des complications.

Objectif : Déterminer les complications liées à l'utilisation des anticoagulants dans le service de médecine interne du CHU du point G.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude transversale, avec collecte de données rétrospective du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2019, et prospective du 1^{er} novembre 2020 au 30 avril 2021.

Nous avons retenu 32 malades répondant à nos critères d'inclusion pour lesquels nous avons étudié les données épidémiologiques, thérapeutiques et évolutives.

Résultats : L'étude a concerné 32 malades sur 6829 malades hospitalisés soit une fréquence de survenu des complications était de 0,46%. L'âge moyen était de 48,13±15,90 ans avec des extrêmes de 21ans et 80ans, avec une égalité des sexes (sex-ratio 1). La femme au foyer était la profession la plus représentée à 31,1%. L'anticoagulant dominant était héparine seul (Enoxaparine à 43,8). L'indication majeur était la prévention de la maladie thromboembolique veineuse à 68,8%. Les complications retrouvées étaient : l'hémorragie du tractus digestif soit 43,8%, la thrombopénie induite par héparine type 2 soit 37,5%, insuffisance rénale par atteintes des petits vaisseaux soit 18,8%.

Conclusion : la prise en charge des complications liées à l'utilisation des anticoagulants devrait être une priorité car elles peuvent engager le pronostic vital et l'issue peut être fatal chez les personnes âgées.

Mots clés : **anticoagulant, maladie Thromboembolique veineuse, Médecine Interne du CHU du point G**

Material Safety Data Sheet

Last name: Touré **First name:** Pamela Tekam Larissa

Thesis title: Complications related to the use of anticoagulants in the internal medicine department of the CHU Point G.

Email: pamelatekam7@gmail.com

Academic year: 2020-2021

Country of origin: Mali

Defense date:

Defense city: Bamako

Place of deposit: library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology

Area of interest: internal medicine, point G university hospital center

Thesis number:

Abstract

Introduction: The complications related to the use of anticoagulants are numerous, the clinical and paraclinical diagnosis is variable for each complication, with a different prognosis depending on the complications.

Objective: To determine the complications related to the use of anticoagulants in the internal medicine department of the G-spot CHU.

Methods: This was a cross-sectional study, with retrospective data collection from January 1, 2009 to December 31, 2019, and prospective from November 1, 2020 to April 30, 2021.

We had selected 32 patients meeting our inclusion criteria for whom we studied the epidemiological, therapeutic and evolutionary data

Results: The study concerned 32 patients out of 6829 hospital patients, ie a frequency of complications was 0.46%. The mean age was 48.13 ± 15.90 years with extremes of 21 years and 80 years, with gender equality (sex ratio 1). The housewife was the most represented profession at 31.1%. The dominant anticoagulant was 43.8% LMWH alone (Enoxaparin). The major indication was the prevention of vein thromboembolic disease * use at 68.8%, treatment anticoagulant (enoxaparin = 92.9%). The complications found were: haemorrhage from the digestive tract, i.e. 43.8%, thrombocytopenia induced by heparin type 2, i.e. 37.5%, renal failure due to damage to small vessels, i.e. 18.8%.

Conclusion: The management of complications related to the use of anticoagulants should be a priority because they can be life-threatening and the outcome can sometimes be fatal in the elderly.

Keywords: anticoagulant, venous thromboembolic disease, Internal Medicine of the CHU point G.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, et de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes condisciples si j'y manque.

Je le Jure!