

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR ANNABA



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



THESE

Pour le Grade de Doctorat en Sciences Médicales
Discipline : HEMOBIOLOGIE ET TRANSFUSION SANGUINE

TITRE :

**Impact du suivi biologique sur l'optimisation du traitement par les
Anticoagulants Oraux Directs**

Présenté par : **Mme BOUNAAS Sarra**

Soutenu publiquement le **25 Décembre 2024**

Directeur de thèse :

Professeur BROUK Hacene

Jury

Président	MEHENNAOUI Habiba	Professeur en Hématologie	Faculté de médecine d'Annaba
Membre 1	LARFI Yacine	Professeur en Hémobiologie et TS	Faculté de pharmacie d'Alger
Membre 2	MANAMANI Leila	Professeur en Cardiologie	Faculté de médecine d'Annaba
Membre 3	EL HORRI Mohamed	Professeur en Hémobiologie et TS	Faculté de médecine d'Alger

N°d'ordre :

Annaba, le 25 Décembre 2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, Monsieur Hacene BROUK, Professeur en Hémobiologie et transfusion sanguine et Chef de service du laboratoire d'hémobiologie et centre de transfusion sanguine CHU d'Annaba

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien sans faille tout au long de ma thèse. En tant que source d'inspiration et mentor exceptionnel, votre expertise, passion et dévouement ont été des guides précieux dans mon parcours académique. Vos conseils avisés et votre encouragement constant m'ont permis de repousser mes limites et de progresser tant sur le plan professionnel que personnel. Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre impact indélébile sur ma vie et ma carrière.

A Madame le Professeur H. MEHENNAOUI (Faculté de médecine d'Annaba)

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Votre participation à ce jury est pour moi un honneur et un plaisir.

A mes examinateurs

Le Professeur Y. LARFI (Faculté de pharmacie d'Alger)

Le Professeur L. MANAMANI (Faculté de médecine d'Annaba)

Le Professeur M. EL HORRI (Faculté de médecine d'Alger)

Je vous remercie pour avoir humblement consenti à juger ce travail.

A monsieur le Pr A. ELKhazradji (Faculté de médecine de Rabat)

Je vous présente ma reconnaissance et ma gratitude pour vos encouragements et aides ainsi que pour vos conseils judicieux et orientations précieuses.

Je tiens également à remercier vivement *Pr K. Boussouf (Chef de Service de cardiologie CHU de Sétif)* ainsi que toute l'équipe du service de cardiologie pour l'aide qu'ils m'ont apporté durant la réalisation de ce travail. Mes remerciements les plus sincères vont également aux cardiologues *Pr Kadour, Dr Karra, Dr Benkhoudja, Dr Mordjana, Dr Latreche et Dr Chelali* qui ont apporté leur contribution à la réalisation de ce travail.

Je souhaite également exprimer ma gratitude à *Dr N. Ammi (MCB en pharmacologie à l'université d'Alger)* et à *Monsieur W. Bensbaa* et à toute l'équipe du *CRAPC d'Ouargla* pour avoir mis à ma disposition tous les moyens et matériels techniques durant la réalisation de mon travail. Je tiens aussi à exprimer mes sincères remerciements au *Pr M A. Kerdoun (chef de service du laboratoire de toxicologie de l'EPH Ouargla)* ainsi qu'à *Madame la Chef de service du CWTS de l'EPH Ouargla* pour avoir ouvert les portes de leur service et m'avoir ainsi permis d'accomplir mon travail. Leur générosité et leur soutien ont été essentiels à la réalisation de ce projet.

Je tiens à remercier chaleureusement *Dr F.Messaoudene* et *Dr F.Belgat* pour leur aide précieuse et leur soutien constant tout au long de mon travail de thèse. Je souhaite également adresser mes remerciements aux *Pr Z. Bouhedadja, Pr F.Bouchala, Pr I. Adouani, Dr H. Rabti* et *Monsieur M. Mami* dont l'aide s'est avérée précieuse de diverses manières.

Enfin, je tiens également à remercier *l'ensemble du personnel du laboratoire central et du CWTS du CHU de Sétif* et tous ceux que j'ai pu oublier.

DEDICACES

Je dédie ce travail à mes chers parents **Tahar** et **Nadia**, mes piliers solides et mes inspirations constantes. Leur soutien inébranlable et leur amour infini ont été les fondations de mes réussites. À travers les hauts et les bas, ils ont été ma source de force et de guidance. Leurs sacrifices et leurs encouragements ont façonné la personne que je suis devenue. Pour tout cela et bien plus encore, je leur exprime ma gratitude éternelle.

À mon mari **Fouzi**, compagnon de vie et de cœur, dont le soutien indéfectible a été ma lumière dans les défis de ma thèse. Ta présence aimante et ton encouragement constant ont été le véritable moteur derrière chaque succès.

A mes chers frères **Lokmane**, **Taki** et **Borhane**, compagnons de mes souvenirs d'enfance et de mes rêves d'avenir. Leur amour inconditionnel et leur encouragement perpétuel ont été mes piliers dans cette aventure académique. Ce travail est un humble témoignage de gratitude envers leur présence constante et leur appui constant.

À mes chères filles **Cilia** et **Lina**, mes rayons de soleil et mes étoiles dans la nuit. Votre amour illumine ma vie de manière ineffable. Que Dieu veille sur vous et vous guide vers un avenir lumineux et rempli de bonheur. Vous êtes mes plus grands trésors, et mon amour pour vous est infini.

A ma chère belle-sœur **Ibtissem** et ma nièce **Leen Bayane** bien-aimée, je vous envoie toute mon affection et mon amour sincère. Que ce travail soit un témoignage modeste de mon attachement profond envers vous deux. Puissiez-vous toujours sentir la chaleur de mon cœur à travers ces mots.

Dédié à mes chères amies **Imene Boukerzaza** et **Amina Kerrada**, véritables sœurs de cœur qui m'ont toujours appuyé tout au long de nos années d'études. Leur soutien immuable et leur fidélité sans faille ont été des sources de force. Que cette dédicace soit le reflet de ma gratitude éternelle pour leur précieuse présence dans ma vie."

Et enfin à tous mes collègues et à toutes mes connaissances.

RESUME

Introduction :

Les anticoagulants oraux directs (AOD) se sont imposés comme des traitements incontournables dans la prise en charge des maladies thromboemboliques grâce à leur mode d'action spécifique, leur profil pharmacologique avantageux. Toutefois, la sécurité et l'efficacité de ces thérapeutiques dépendent d'un suivi biologique permettant d'optimiser les doses et de prévenir les complications. Dans notre travail nous avons essayé de déterminer l'utilité du suivi biologique par mesure de l'activité anti-Xa à prédire la survenue des événements cliniques indésirables hémorragiques et thrombotiques en vie réelle.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une cohorte prospective observationnelle au niveau du CHU de Sétif pendant une durée de 3 ans à partir de septembre 2019. Les patients avec FANV ou MTEV sous AOD à long terme ont été inclus. Tous les patients ont bénéficié d'une mesure de l'activité anti-Xa (AXA) au creux et pic à l'inclusion et un suivi clinique pendant un an. Le dosage chromogénique de l'activité anti-Xa a été réalisé par le Kit STA Liquid-antiXa (Stago) avec calibrants et contrôles spécifiques pour chaque AOD et comparé à la méthode de dosage de référence par HPLC couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS). Une étude de régression avec des études comparatives ont été réalisées afin de rechercher les associations avec les événements cliniques.

Résultats : Au total 147 patients ont été inclus, 112 sous rivaroxaban et 35 sous apixaban, ayant une moyenne d'âge à 70 ans, 84% avaient une FANV. Les incidents hémorragiques et thrombotiques ont été retrouvés chez 12 et 4 patients (soit une incidence de 7.48 pour 100pts/an et 3.57 pour 100pts/an) respectivement. Les taux d'AXA au creux étaient associés à la survenue des incidents hémorragiques chez les patients sous rivaroxaban en analyse univariée et multivariée (OR : 1.078, 95% IC : 1.01-1.14, $p=0.021$ en MVA) sans pouvoir déterminer un seuil. L'analyse a révélé également que le groupe de patients avec des taux d'AXA au pic $\geq 200\text{ng/ml}$ a plus de risque de développer des épisodes hémorragiques (OR : 8.05 95% IC : 1.09-59.41, $p=0.041$ en MVA). En outre, la prise concomitante du rivaroxaban avec l'acide acétylsalicylique a été fortement corrélée aux saignements (OR : 9.52, 95%IC : 1.36-66.69, $p=0.023$ en UVA). Par ailleurs, les études comparatives ont montré que les taux d'AXA chez les patients sous rivaroxaban sont plus élevés chez les âgés de plus de 75 ans ou avec une fibrillation atriale. Pour l'apixaban, les taux sont augmentés chez les patients avec insuffisance rénale ou sous une posologie standard ($p<0.05$). Cependant les concentrations étaient significativement plus basses chez les personnes obèses sous rivaroxaban ($p=0.023$). La comparaison de la mesure de l'activité anticoagulante (AXA) au dosage pondéral par LC-MS/MS sur 114 échantillons a montré une très forte corrélation ($r=0.997$, $p < 0.001$) sur une large gamme de concentrations alors que l'évaluation des performances du bilan de routine a révélé une corrélation moyenne à forte des niveaux plasmatiques avec le TP, son ratio et l'INR aussi bien pour le rivaroxaban que l'apixaban. Le TCA et son ratio présentaient uniquement une corrélation à 22% avec les taux de rivaroxaban au pic et seuls les seuils du TP creux et pic (21% et 14% respectivement) ont montré des performances acceptables pour la prédiction des surdosages ($\text{AUC}>0.50$) avec une sensibilité à 100% et 88% et une spécificité à 36% et 26% au creux et pic respectivement.

Conclusion : Nos résultats soulignent l'importance et l'impact de l'évaluation de l'activité anti-Xa dans la prise en charge des patients sous AOD, en particulier pour prévenir les événements hémorragiques et définir les patients à risques de complications. Toutefois, il reste difficile de savoir si les taux d'AXA constituent le seul prédicteur d'événements cliniques. Cette étude fournit des perspectives pour optimiser la sécurité et l'efficacité de l'utilisation des AOD dans la pratique clinique, tout en soulignant la nécessité des recherches supplémentaires pour affiner les stratégies de suivi et de gestion des patients.

MOTS CLES : Anticoagulants oraux directs, activité anti-Xa, LC-MS/MS, incidents hémorragiques, monitoring.

ABSTRACT

Introduction: Direct oral anticoagulants (DOACs) have emerged as indispensable treatments in the management of thromboembolic diseases due to their specific mode of action and favorable pharmacological profile. However, the safety and efficacy of these therapeutics rely on biological monitoring to optimize doses and prevent complications. In our study, we attempted to determine the utility of biological monitoring through measurement of anti-Xa activity in predicting the occurrence of hemorrhagic and thrombotic adverse clinical events in real life.

Materials and Methods: This was a prospective observational cohort study conducted at the University Hospital of Sétif over a period of 3 years starting from September 2019. Patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) or long-term DOAC-treated venous thromboembolic disease (VTE) were included. All patients underwent measurement of anti-Xa activity (AXA) at trough and peak levels at baseline, along with clinical follow-up for one year. Chromogenic assay for anti-Xa activity was performed using the STA Liquid-antiXa Kit (Stago) with specific calibrators and controls for each DOAC, and compared to the reference method of liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Regression analysis and comparative studies were conducted to explore associations with clinical events.

Results: A total of 147 patients were included, 112 on rivaroxaban and 35 on apixaban, with a mean age of 70 years and 84% having NVAF. Hemorrhagic and thrombotic incidents occurred in 12 and 4 patients, respectively (incidence of 7.48 per 100 patients-years and 3.57 per 100 patients-years, respectively). AXA levels at trough were associated with the occurrence of hemorrhagic incidents in patients on rivaroxaban in univariate and multivariate analysis (OR: 1.078, 95% CI: 1.01-1.14, $p = 0.021$ in MVA), without determining a threshold. Analysis also revealed that the group of patients with AXA levels at peak ≥ 200 ng/ml had a higher risk of developing hemorrhagic episodes (OR: 8.05, 95% CI: 1.09-59.41, $p = 0.041$ in MVA). Additionally, concomitant use of rivaroxaban with acetylsalicylic acid was strongly correlated with bleeding (OR: 9.52, 95% CI: 1.36-66.69, $p = 0.023$ in UVA). Furthermore, comparative studies showed that AXA levels were higher in patients aged over 75 or with atrial fibrillation for rivaroxaban, and increased in patients with kidney failure or on standard dosing for apixaban ($p < 0.05$). However, concentrations were significantly lower in obese patients on rivaroxaban ($p = 0.023$). Comparison of anticoagulant activity measurement (AXA) by weight-based dosing via LC-MS/MS on 114 samples showed a very strong correlation ($r = 0.997$, $p < 0.001$) over a wide range of concentrations, while evaluation of routine testing performance revealed moderate to strong correlation of plasma levels with prothrombin time (PT), its ratio, and INR for both rivaroxaban and apixaban. Activated partial thromboplastin time (aPTT) and its ratio showed only a 22% correlation with peak rivaroxaban levels. Only TP trough and peak thresholds (21% and 14% respectively) showed acceptable performance for predicting overdoses (AUC > 0.50), with sensitivity of 100% and 88% and specificity of 36% and 26% at trough and peak, respectively.

Conclusion: Our findings highlight the importance and impact of evaluating anti-Xa activity in managing patients on DOACs, especially to prevent hemorrhagic events and identify patients at risk of complications. However, it remains challenging to determine whether AXA levels are the only predictor of clinical outcomes. This study provides insights to optimize the safety and efficacy of DOAC use in clinical practice, while emphasizing the need for further research to refine patient monitoring and management strategies.

KEYWORDS: Direct oral anticoagulants, anti-Xa assay, LC-MS/MS, hemorrhagic incidents, clinical outcomes, monitoring.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENT.....	I
DEDICACES.....	II
RESUME.....	III
ABSTRACT.....	IV
TABLE DES MATIERES.....	V
LISTE DES FIGURES.....	XIV
LISTE DES TABLEAUX.....	XVIII
LISTE DES ANNEXES	XXIII
LISTE D'ABREVIATIONS	XXV
INTRODUCTION.....	1

REVUE DE LA LITTERATURE

I. Physiologie de l'hémostase	3
A. Hémostase primaire.....	3
1. Les acteurs de l'hémostase primaire.....	3
1.1. La paroi vasculaire.....	3
1.2. Les plaquettes	4
1.3. Facteur Von Willebrand.....	5
1.4. Le fibrinogène	6
2. Déroulement de l'hémostase primaire.....	6
2.1. Temps vasculaire	6
2.2. Temps plaquettaire.....	6
2.2.1. Adhésion plaquettaire.....	6
2.2.2. Activation plaquettaire.....	7
2.2.3. Agrégation plaquettaire	8
2.2.4. Remaniement membranaire	9
B. Physiologie de La coagulation	10
1. Les principaux acteurs de la coagulation	10
1.1. Les éléments cellulaires.....	10
1.1.1. Les plaquettes activées	10
1.1.2. Les éléments cellulaires exprimant le facteur tissulaire	10
1.2. Les éléments plasmatiques.....	10
1.2.1. Les facteurs de la coagulation	10

1.2.1.1. Proenzyme ou zymogènes de sérine protéases	11
1.2.1.2. Zymogène d'une transglutaminase	13
1.2.1.3. Cofacteurs	12
1.2.1.4. Fibrinogène	12
1.2.1.5. Le facteur tissulaire	14
1.2.2. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation	15
1.2.2.1. Les serpines	15
1.2.2.2. le système de la Protéine C et protéine S.....	15
1.2.2.3. Tissue factor pathway inhibitor » (TFPI)	15
2. Déroulement de la coagulation	16
2.1. Initiation de la coagulation par le facteur tissulaire	17
2.2. Activation du facteur XI et phase contact	17
2.3. Formation de la thrombine et amplification du processus.....	18
2.4. La fibrinoformation	20
3. Régulation de la coagulation	21
3.1. L'antithrombine	21
3.2. Le système protéine C / protéine S.....	21
3.3. Le TFPI (tissue factor pathway inhibitor)	21
3.4. Autres inhibiteurs de sérine protéases	22
C. La Fibrinolyse	22
II. Les anticoagulants oraux directs	24
A. Généralités sur les anticoagulants	24
B. Histoire des anticoagulants : à la recherche de la molécule idéale	24
C. Les différentes catégories d'anticoagulants	25
1. Les anticoagulants oraux directs (AOD)	25
1.1. Développement et historique	25
1.2. Structure chimique, Mécanisme d'action et dosages disponibles	26
1.2.1. Dabigatran etexilate	27
1.2.2. Rivaroxaban	30
1.2.3. L'apixaban	32
1.2.4. L'edoxaban	33
1.3. Propriétés pharmacocinétiques	33
2. Les autres anticoagulants	39
2.1. Les anticoagulants injectables	39

2.2. Les antivitamines K (AVK)	41
III. Les Indications thérapeutiques des AOD	42
A. Les différentes indications des anticoagulants	42
1. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV)	42
2. Pose de prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG)	44
3. Cardiopathies emboligènes	44
3.1. La fibrillation auriculaire	44
3.2. Le syndrome coronarien aigu (SCA)	47
4. Indications communes aux différents AOD	49
5. Indications spécifiques pour le rivaroxaban	49
5.1. Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) en post syndrome coronarien aigu (SCA)	49
5.2. Prévention des évènements athérotrombotiques en co-administration avec de l'acide acétylsalicylique (AAS)	50
B. Schéma thérapeutique (posologies selon les indications)	50
C. Situation à risque nécessitant une adaptation posologiques.....	50
D. Mises en garde et précautions.....	53
E. Les contre-indications	54
F. Les interactions médicamenteuses (IM)	55
G. Relais entre les anticoagulants	55
H. L'iatrogénie liée aux AOD	57
1. Le risque hémorragique	57
1.1. Identification et définition des accidents hémorragiques.....	57
1.2. Evaluation du risque hémorragique.....	58
1.2.1. Score HASBLED	58
1.2.2. Score HEMORR2HAGES	59
1.2.3. Score ATRIA.....	60
1.3. Risque hémorragique sous AOD.....	60
2. Risque thrombotique	61
2.1. Evaluation du risque embolique	61
2.2. Risque thrombotique sous AOD	62

3. Autres effets indésirables	62
I. La réversion et antidote	63
1. Contexte	63
2. Les moyens de réversion	63
2.1. Les moyens de réversion des AOD non spécifiques	63
2.1.1. Le charbon activé (CA) CARBOMIX®	63
2.1.2. Les produits procoagulants	64
2.1.3. L'hémodialyse	64
2.2. Les moyens de réversion spécifique, les antidotes	65
2.2.1. L'idarucizumab	65
2.2.2. L'andexanet alfa	65
2.2.3. L'aripazine	66
J. Gestions des AOD en cas d'Hémorragie	66
K. Modalités de la surveillance des AOD	68
1. Surveillance clinique	68
2. Surveillance biologique	69
2.1. L'évaluation de la fonction rénale	69
2.2. Surveillance de la fonction hépatique	71
2.3. Surveillance de l'hémoglobine	71
IV. Evaluation des concentrations plasmatiques d'anticoagulants oraux directs	72
A. Intérêt et indications de la mesure des concentrations d'AOD	72
1. Corrélation concentration – effet	72
2. Variabilité inter individuelle	72
3. Les interactions médicamenteuses (IM)	73
4. Écarts entre la population des essais cliniques et la population cible en conditions réelles	73
5. Populations à risque	73
5.1. Les sujets âgés	73
5.2. Poids corporel extrême.....	74
5.3. Insuffisants rénaux	74
5.4. Insuffisance hépatique	75
6. Situations cliniques à risque	76
7. Les patients éligibles à la thrombolyse.	76
8. Vérification de l'observance.....	76

9. Tentative d'autolyse et toxicologie médico-légale	77
B. Recommandations concernant l'indication de mesures des concentrations plasmatiques des AOD	78
C. Méthodes d'évaluation des concentrations plasmatiques en anticoagulants oraux directs	79
1. Conditions de prélèvements, de prise en charge et de stockage des échantillons.....	79
1.1. Prélèvement de l'échantillon.....	80
1.2. Délai de traitement des échantillons et conservation.....	80
1.3. Moment de prélèvement	81
2. Méthodes d'évaluation des concentrations plasmatiques en anticoagulants oraux directs.	81
2.1. Les méthodes qualitatives.....	81
2.1.1. Tests d'hémostase de routine	81
2.1.1.1. Le temps de quick (TQ) et taux de thromboplastine (TP)	82
2.1.1.2. Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)	83
2.1.1.3. Temps de thrombine (TT)	83
2.1.1.4. International Normalised Ratio (INR)	84
2.1.1.5. Effet des AOD sur les tests d'hémostase usuels (TP, INR, TCA, TT)..	85
2.1.2. Autres test de dépistage (screening)	91
2.1.2.1. Test de génération de thrombine (TGT)	91
2.1.2.2. Temps de Venin de Vipère Russel Dilué (dRVVT)	92
2.1.2.3. Tests viscoélastiques	92
2.1.3. Test à usage unique ou Point Of Care Test (POCT)	92
2.2. Les méthodes quantitatives	93
2.2.1. Les méthodes hémostatiques	93
2.2.1.1. Les méthodes de quantification des inhibiteurs directs de thrombine ou anti-IIa (DTIs) :	93
a- Le Temps d'écarine ou temps de coagulation à l'écarine (ECT)	94
b- Le test chromogénique à l'écarine	94
c- Dosage chromogénique anti-IIa (C-FIIa)	96
d- Temps de thrombine dilué (dTT)	96
2.2.1.2. Les méthodes de quantification des inhibiteurs directs du facteur Xa ou anti-Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban	97
a- Test chromogénique anti-Xa (C-FXa) avec calibration spécifique pour AOD.....	97

b- Tests chromogéniques anti-Xa sans calibration spécifique d'un AOD	99
2.2.2. Méthode spectrométrique : La Chromatographie liquide associée à un spectromètre de masse (LC : MS/MS)	100
a- Principe	100
b- Utilisation de LC-MS/MS dans le suivi biologique des AOD	102
3. Interférence des AOD sur les autres tests d'hémostase	104
3.1. Fibrinogène.....	104
3.2. Le dosage des facteurs de coagulation	104
3.3. Bilan des thrombophilies constitutionnelles	105
3.4. Les mesures d'activité anti-Xa des héparines et autres anticoagulants.....	106
3.5. Interférence du DOAC sur l'agrégation plaquettaire	107

PARTIE PRATIQUE

I. OBJECTIFS	108
A. Objectif principal.....	108
B. Objectifs secondaires.....	108
II. MATERIELS ET METHODES	109
A. Type, lieu et période de l'étude	109
B. Population d'étude	109
C. MATERIELS	112
1. Equipements	112
2. Autres matériels et consommables	114
3. Réactifs	115
D. METHODES	117
1. Recrutement et suivi de la population d'études	117
2. Recueil des données socio démographiques, cliniques et thérapeutiques.....	117
3. Recueil des échantillons sanguins.....	118
4. Traitement des échantillons sanguins :	119
5. Analyse des échantillons.....	119
6. Dosage pondérale du rivaroxaban par LC-MS/MS	121
7. Analyse statistique.....	130

III. RESULTATS	133
A. Les caractéristiques descriptives de la population de patients globale incluse dans l'étude	134
1. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la population d'étude globale.....	134
2. Les caractéristiques du traitement AOD et les antécédents médicaux de la population globale	137
3. Répartition de la population globale selon les comorbidités, antécédents et scores....	140
4. Répartition de la population globale selon la fréquence des évènements cliniques....	141
B. Caractéristiques descriptives des groupes de patients selon le type AOD	142
C. Evaluation de l'efficacité et la tolérance des AOD par la mesure plasmatique de l'inhibition de l'activité du FXa.	152
1. Etude des évènements hémorragiques	152
1.1. Caractéristiques des patients avec des évènements hémorragiques.....	152
1.2. Caractéristiques des évènements hémorragiques (type, gravité)	153
1.3. Incidence	155
1.4. Résultats des mesures de concentration AXA et interactions médicamenteuses potentielles.....	156
1.5. Analyse des facteurs de risque des évènements Hémorragiques	157
a) Rivaroxaban	157
a.1) Facteurs sociodémographiques et clinique	157
a.2) Facteurs pharmacologique.....	159
a.3) Les antécédents.....	160
a.4) Les paramètres biologiques.....	161
a.5) Les concentrations AXA au pic et creux.....	164
a.6) Détermination des seuils d'Axa creux, Axa pic dans la prédiction de la survenue des effets hémorragiques par la courbe de ROC et évaluation de leurs performances.....	164
b) Apixaban	168
b.1) Comparaison des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques chez les patients sous apixaban avec ou sans évènements hémorragiques.	169
b.2) Comparaison du bilan biologiques d'hémostase et de l'AXA au pic	

et creux chez les patients sous apixaban avec et sans évènements hémorragiques.	171
2. Les évènements thrombotiques	172
2.1. Caractéristique des patients avec des évènements thrombotiques	172
2.2. Caractéristiques des évènements thrombotiques (type, devenir)	173
2.3. Facteurs de risque prédictifs des complications thrombotiques	174
2.3.1. Les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques..	174
2.3.2. Les caractéristiques du bilan biologiques	176
D. Détermination de la plage d'exposition thérapeutique « Therapeutic exposure range » pour l'activité anti-FXa chez la population normoanticoagulée et évaluation de l'intensité d'anticoagulation chez la population à risque.	177
1. Détermination de la plage d'exposition attendue chez la population Normoanticoagulée.....	179
2. Evaluation de l'intensité d'anticoagulation chez la population à risque	180
E. Détermination des valeurs attendues de TP/RatioTQ/INR/ TCA/RatioTCA chez les patients normoanticoagulés et définition des valeurs seuil d'un sur ou sous dosage.....	190
1. Détermination des valeurs attendues du bilan d'hémostase de routine chez les patients normoanticoagulés.....	190
2. Définition des valeurs seuils d'un sur ou sous dosage.....	194
F. Estimation de la variabilité intra et interindividuelle des taux de médicament par dosage de l'activité anti-FXa.....	197
1. Estimation de la variabilité interindividuelle	197
2. Estimation de la variabilité intraindividuelle	197
3. Etude de corrélation entre l'AXA au pic et creux et les facteurs de risque cliniques pouvant être à l'origine des variations	201
G. Réalisation d'une étude comparative entre la mesure de la concentration des AOD par test coagulométrique anti-FXa et par HPLC-MS/MS.....	204
IV. Discussion.....	209
A. Caractéristiques généraux de la population globale d'étude	210
B. Evaluation de l'efficacité et la tolérance des AOD par la mesure plasmatique de l'inhibition de l'activité du FXa.	213
C. Détermination de la plage d'exposition thérapeutique « Therapeutic exposure range » pour l'activité anti-FXa chez la population normoanticoagulée et évaluation de	

l'intensité d'anticoagulation chez la population à risque	258
D. Détermination des valeurs attendues des TP/INR et TCA chez la population normoanticoagulée et définir les seuils d'un sur ou sous dosage.....	267
E. Estimation de la variabilité intra et interindividuelle des taux de médicament pour le dosage de l'activité anti-FXa	278
F. L'étude comparative entre la mesure de la concentration des AOD par test coagulométrique anti-FXa et par HPLCMS/MS.....	286
CONCLUSION	293
LIMITES DE L'ETUDE	295
REFERENCES	296
ANNEXES	325

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation schématique d'une coupe d'un vaisseau sanguin.....	4
Figure 2: Représentation schématique des différents composants plaquettaires	5
Figure 3: Adhésion des plaquettes	7
Figure 4: Une plaquette à l'état de repos (gauche) et une plaquette activée avec émission de pseudopodes (droite)	8
Figure 5: Agrégation des plaquettes.....	9
Figure 6: Contrôle de l'asymétrie des phospholipides membranaire	9
Figure 7: Structure des facteurs vitamine K-dépendants.....	12
Figure 8: Carboxylation des résidus Glu en résidus Gla des facteurs Vit-K dépendants	13
Figure 9: Complexes enzymatiques de coagulation	13
Figure 10: Représentation des sous-unités du fibrinogène.....	14
Figure 11: Schéma général de la coagulation.....	16
Figure 12: Représentation schématique de la voie exogène de la coagulation	17
Figure 13: Représentation schématique de la voie endogène de la coagulation	18
Figure 14: Représentation schématique du processus d'amplification par la thrombine	19
Figure 15: Représentation schématique de la régulation de la coagulation	21
Figure 16: Schématisation de la fibrinolyse	23
Figure 17: Mécanisme d'action des anticoagulants oraux directs de la thrombine	26
Figure 18: Représentation chimique du Dabigatran étexilate (forme inactif).....	27
Figure 19: Représentation chimique du Dabigatran (principe actif)	27
Figure 20: Représentation schématique des 3 sites d'interaction de la thrombine avec ses inhibiteurs et ses substrats	28
Figure 21: Mécanisme d'action du Dabigatran comparé à celui des héparines.....	29
Figure 22: Représentation schématique du Rivaroxaban	30
Figure 23: Interaction entre le rivaroxaban et la tyrosine 228 exposée au niveau du site actif du facteur X activé	31
Figure 24: Les groupes chimiques actifs du rivaroxaban et relation structure-activité.....	31
Figure 25: Représentation chimique de la molécule d'apixaban	32
Figure 26: Représentation chimique de la molécule d'Edoxaban	33
Figure 27: Efflux des médicaments par la P-glycoprotéine entérocytaire	34
Figure 28: Dabigatran étexilate : un substrat de la P-glycoprotéine	34
Figure 29: Métabolisme et élimination du Dabigatran.....	35
Figure 30: Schéma du métabolisme du Rivaroxaban.....	36

Figure 31: Voies de biotransformation de l'apixaban chez l'Homme.....	37
Figure 32: Représentation schématique de la pharmacocinétique de l'apixaban	38
Figure 33: Représentation schématique de la pharmacocinétique de l'edoxaban	39
Figure 34: Les anticoagulants et leurs cibles dans la cascade de coagulation	40
Figure 35: Mode d'action des AVK	41
Figure 36: Schématisation de la thrombose veineuse	42
Figure 37: L'influx nerveux cardiaque AD	45
Figure 38: Arbre décisionnel pour la prescription d'anticoagulant oral dans la fibrillation atriale.....	47
Figure 39: L'évolution de la plaque d'athérome	48
Figure 40: Idarucizumab	65
Figure 41: Andexanet alfa.....	65
Figure 42: Aripazine	66
Figure 43: Gestion d'une hémorragie associée aux AOD, guidée par la mesure de la concentration d'AOD.GIHP2013	67
Figure 44: Prise en charge d'une hémorragie grave sous Dabigatran ou Rivaroxaban utilisés à doses curatives sur la base de la détermination du TP et du TCA	68
Figure 45: La formule Cockcroft-Gault pour la mesure de la clairance de créatinine.....	70
Figure 46: Détermination du temps de Quick (TQ)	82
Figure 47: Détermination du temps de Céphaline Activée	83
Figure 48: Détermination du temps de thrombine.....	84
Figure 49: Corrélation du TT en fonction de la concentration plasmatique de Dabigatran....	85
Figure 50: Corrélation du TCA en fonction de la concentration plasmatique de Dabigatran.	86
Figure 51: Corrélation du TQ en fonction de la concentration plasmatique de Dabigatran ...	87
Figure 52: Influence du Rivaroxaban sur le temps de Quick (TQ) et le taux de prothrombine (TP).....	88
Figure 53: Effet du Rivaroxaban sur le temps de céphaline activée chez des individus sains, à l'aide de 5réactifs différents.....	89
Figure 54: Influence du Rivaroxaban sur le temps de thrombine (TT).....	89
Figure 55: Paramètres thrombographiques du test de génération de thrombine et changements représentatifs à des concentrations pertinentes d'AOD	91
Figure 56: Dosage plasmatique du Dabigatran par la technique de l'Ecarin Chromogeneic Assay	95
Figure 57: Dosage plasmatique du Dabigatran par le diluted Thrombin Time (dTT)	97

Figure 58: Dosage plasmatique du Rivaroxaban et de l'Apixaban.....	98
Figure 59: Exemple Schématique de l'analyse par LC-MS.....	100
Figure 60: Schématisation de l'interface de l'Electrospray Ionisation (ESI).....	101
Figure 61: Schématisation du mécanisme de formation des ions	101
Figure 62: Thrombogrammes représentatifs dans le plasma riche en plaquettes.....	107
Figure 63: Le coagulomètre STA Compact Max	112
Figure 64: Automate ADVIA2120i.....	113
Figure 65: Automate ADVIA 1800.....	113
Figure 66: Appareil Shimatzu LC-MS8040	114
Figure 67: Kit commercial STA-Liquid anti-Xa 8 ml [®]	115
Figure 68: Schéma représentatif du principe de dosage par mesure de l'activité anti-Xa.....	120
Figure 69: Les différents réactifs utilisés pour le dosage du rivaroxaban et d'apixaban.....	121
Figure 70: Courbe d'étalonnage du rivaroxaban et d'apixaban sur l'automate STA Compact Max.....	121
Figure 71: Courbe de Van Deemter	122
Figure 72: Vaporisation de l'échantillon liquide	123
Figure 73: Principe d'ionisation.....	123
Figure 74: Représentation des chromatogrammes MRM du rivaroxaban	128
Figure 75: Courbe d'étalonnage du rivaroxaban	129
Figure 76: Flow chart de la répartition des patients inclus dans l'étude et causes d'exclusion	133
Figure 77: Répartition des patients selon les catégories d'âge	134
Figure 78: Répartition des patients selon la population	134
Figure 79: Répartition des patients selon le poids.....	135
Figure 80: Répartition des patients selon l'IMC	135
Figure 81: Répartition des patients selon l'indication du traitement anticoagulant.....	137
Figure 82: Boîte en moustache de la différence d'âge chez les patients selon l'indication ...	137
Figure 83: Répartition des patients selon les modalités de prescription	138
Figure 84: Répartition des patients selon le type de relai.....	139
Figure 85: Répartition des Hémorragies selon la gravité des patients sous rivaroxaban	154
Figure 86: Répartition des hémorragies selon la gravité des patients sous Apixaban	154
Figure 87: Répartition des concentrations d'AXA creux individuelles des patients sous rivaroxaban entre les classes	166

Figure 88: Répartition des concentrations d'AXA pic des patients sous rivaroxaban entre les classes.....	167
Figure 89: Flow chart des patients normoanticoagulés.....	177
Figure 90: Courbe ROC du Test TP creux pour la prédiction des évènements hémorragiques chez les patients sous rivaroxaban.....	195
Figure 91 : Courbe ROC du test TP pic pour la prédiction des évènements hémorragiques chez les patients sous rivaroxaban.....	196
Figure 92: Corrélation entre l'âge et AXA au creux (A) et pic (B).....	202
Figure 93: Corrélation entre DFG et AXA au creux pour le rivaroxaban 20mg (C) et AXA pic pour Rivaroxaban 15mg (D)	202
Figure 94: Corrélation Spearman et régression linéaire entre les concentrations par LC6MS/MS et le test chromogénique anti-Xa (AXA) sur les 114 échantillons.....	204
Figure 95: Analyse Bland -Altman comparant les concentrations par LC-MS/MS et AXA pour n=114 échantillons	205
Figure 96: Corrélation Spearman entre les concentrations mesurées par LC-MS/MS et AXA pour les concentrations faibles ≤ 50 ng/ml sur n=37 échantillons	206
Figure 97: Analyse Bland-Altman comparant les concentrations par LC-MS/MS et AXA pour les concentrations faibles ≤ 50 ng/ml sur n=37 échantillons	207
Figure 98: Corrélation Spearman entre les concentrations mesurées par LC-MS/MS et AXA pour les concentrations élevées ≥ 400 ng/ml sur n=9 échantillons.....	207
Figure 99: Analyse Bland-Altman comparant les concentrations par LC-MS/MS et AXA pour les concentrations élevées ≥ 400 ng/ml sur n=09 échantillons	208
Figure 100: Courbe d'étalonnage pour la mesure de l'AXA du rivaroxaban	290

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: les caractéristiques des facteurs de la coagulation	11
Tableau 2: Utilisation des AOD en insuffisance hépatique et calcul du score Chid-Turcotte-Pugh.....	52
Tableau 3: Relais entre les anticoagulants : Héparines et AVK vers AOD	56
Tableau 4: Relais entre les anticoagulants : AOD vers Héparines et AVK.....	56
Tableau 5: Score HAS-BLED pour l'évaluation du risque hémorragique	59
Tableau 6: Le score CHA2DS2-VASc.....	61
Tableau 7: Concentrations maximales et minimales attendues des AOD chez les patients traités pour la prévention des AVC dans le FANV ou le traitements de l'EP/TVP	102
Tableau 8: Interférence des AOD sur les différents tests en hémostase	106
Tableau 9: Substance purs employées.....	125
Tableau 10: Condition MRM du rivaroxaban	127
Tableau 11: Condition MRM du risperidone	127
Tableau 12: Temps de rétention pour le rivaroxaban et le rispéridone	128
Tableau 13: Récapitulatif des caractéristiques sociodémographiques de la population des patients étudiés	136
Tableau 14: Récapitulatif des patients selon le type d'AOD et la posologie.....	138
Tableau 15: Tableau récapitulatif des caractéristiques du traitement	139
Tableau 16: Répartition des patients selon les principales comorbidités.....	140
Tableau 17: Répartition des patients selon les ATCD hémorragiques et thrombotiques.....	140
Tableau 18: Répartition des patients avec FANV selon les scores	141
Tableau 19: Fréquence des évènements cliniques.....	141
Tableau 20: Caractéristiques sociodémographiques des patients sous rivaroxaban et apixaban.....	142
Tableau 21: Répartition des patients sous rivaroxaban et apixaban selon les facteurs cliniques	143
Tableau 22 : Répartition des patients selon les ATCD de prise d'AVK pour chaque type d'AOD.....	144
Tableau 23: Répartition des patients sous rivaroxaban selon le TP mesuré au creux et comparaison de l'AXA entre les différents groupes.....	145
Tableau 24: Répartition des patients sous rivaroxaban selon le TP mesuré au creux et comparaison de l'AXA entre les différents groupes.....	145

Tableau 25: Répartition des patients sous rivaroxaban selon l'INR mesuré au creux et comparaison de l'AXA entre les différents groupes.....	146
Tableau 26: Répartition des patients sous rivaroxaban selon l'INR mesuré au pic et comparaison de l'AXA entre les différents groupes.....	146
Tableau 27: Répartition des patients sous rivaroxaban selon le ratioTP mesuré au creux et pic.....	147
Tableau 28: Répartition des patients sous rivaroxaban selon le TCA et Ratio TCA mesurés au creux et pic.....	147
Tableau 29: Corrélation AXA creux et pic sous rivaroxaban avec TP, INR, RatioTQ, TCA, RatioTCA.....	148
Tableau 30: Répartition des patients sous apixaban selon les paramètres d'hémostase.....	149
Tableau 31: Corrélation entre l'AXA au pic et creux des patients sous apixaban et les paramètres du bilan d'hémostase de routine.....	151
Tableau 32: Principaux caractéristiques des patients avec des évènements hémorragiques.	152
Tableau 33: Caractéristiques des évènements hémorragiques (type, gravité).....	153
Tableau 34: Incidence des évènements hémorragiques pour le rivaroxaban.....	155
Tableau 35: Incidence des évènements hémorragiques pour l'apixaban.....	155
Tableau 36: Résultats de mesures de l'AXA au pic et creux et les potentielles interactions médicamenteuses chez les patients avec évènements hémorragiques.....	156
Tableau 37: Régression logistique univariée évaluant l'association entre les facteurs (âge, sexe, poids et IMC) et l'évènement hémorragique sous AOD.....	157
Tableau 38: Régression logistique univariée évaluant l'association entre des facteurs cliniques et l'évènement hémorragique sous AOD.....	158
Tableau 39: Régression logistique univariée évaluant l'association entre les facteurs pharmacologiques et l'évènement des hémorragies sous AOD.....	159
Tableau 40: Régression logistique univariée évaluant l'association entre les antécédents et l'évènement hémorragique sous AOD.....	160
Tableau 41: Régression logistique univariée évaluant l'association entre les paramètres biologiques et l'évènement hémorragiques sous AOD.....	161
Tableau 42: Régression logistique univariée évaluant l'association entre les concentrations d'AXA au creux et pic et l'évènement hémorragique sous AOD.....	162
Tableau 43: Régression logistique univariée et multivariée évaluant l'association entre les facteurs (âge, sexe, IMC, DFG, Score CH2DS2-VASc, RatioTQ creux et l'AXA au pic et creux) et l'évènement hémorragiques sous AOD.....	163

Tableau 44: Performances et valeurs seuils optimales des paramètres AXA creux et AXA pic pour la prédiction de la normo-anticoagulation chez la totalité des patients	164
Tableau 45: Comparaison des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques chez les patients sous apixaban avec et sans évènement hémorragiques.....	169
Tableau 46: Bilan d'hémostase de routine et dosage AXA au pic et creux chez les patients sous apixaban avec et sans évènements hémorragiques.....	171
Tableau 47: Caractéristiques des patients avec des évènements thrombotiques.....	172
Tableau 48: Caractéristiques des évènements thrombotiques (type, devenir)	173
Tableau 49: Résultats des mesures de concentrations et interactions médicamenteuses	173
Tableau 50: Comparaison des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques chez les patients sous rivaroxaban avec et sans évènements thrombotiques	174
Tableau 51: Bilan d'hémostase de routine et dosage AXA au creux et pic chez les patients sous rivaroxaban avec et sans évènements thrombotiques.....	176
Tableau 52: Plages d'exposition thérapeutiques pour l'activité anti-Xa pour chaque indication (MTEV et FANV) et posologie des AOD (rivaroxaban et apixaban) au creux et pic chez la population normoanticoagulée	179
Tableau 53: Comparaison des concentrations AXA selon l'âge	180
Tableau 54: Comparaison des concentrations d'AXA selon le sexe	180
Tableau 55: Comparaison des concentrations AXA selon le caractère obèse et normal	181
Tableau 56: Comparaison des concentrations AXA selon le caractère insuffisance pondérale et normal.....	181
Tableau 57: Comparaison de l'AXA creux et pic selon DFG (fonction rénale préservée/ altérée).....	181
Tableau 58: Comparaison de l'AXA creux et pic selon DFG (différents stades d'IR).....	182
Tableau 59: Comparaison de l'AXA creux et pic selon le taux d'ASAT	182
Tableau 60: Comparaison de l'AXA creux et pic selon le taux d'ALAT	182
Tableau 61: Comparaison de l'AXA creux et pic selon l'indication	182
Tableau 62: Comparaison de l'AXA creux et pic selon la dose	183
Tableau 63: Comparaison de l'AXA creux et pic selon l'indication et la posologie	183
Tableau 64: Comparaison de l'AXA creux et pic selon la présence ou non de comorbidités	184
Tableau 65: Comparaison de l'AXA creux et pic selon la présence ou non d'une cardiopathie associée.....	184
Tableau 66: Comparaison de l'AXA creux et pic selon les ATCD de prise d'AVK	184

Tableau 67: Comparaison de l'AXA creux et pic selon l'âge.....	185
Tableau 68: Comparaison de l'AXA creux et pic selon le sexe	185
Tableau 69: Répartition de l'AXA au creux et pic selon le statut obèse ou normal	185
Tableau 70: Répartition de l'AXA au creux et pic selon le statut insuffisance pondérale ou non.....	186
Tableau 71: Comparaison des taux d'AXA selon le poids (seuil=60Kg).....	186
Tableau 72: Comparaison de l'AXA creux et pic selon la créatininémie.....	186
Tableau 73: Comparaison de l'AXA creux et pic selon DFG (fonction rénale préservée/altérée).....	187
Tableau 74: Comparaison de l'AXA creux et pic selon le DFG (30ml/min).....	187
Tableau 75: Comparaison de l'AXA creux et pic selon l'indication	187
Tableau 76: Comparaison de l'AXA creux et pic selon la dose	188
Tableau 77: Comparaison de l'AXA creux et pic selon les comorbidités.....	188
Tableau 78: Comparaison de l'AXA creux et pic selon les cardiopathies associées.....	188
Tableau 79: comparaison de l'AXA creux et pic selon les ATCD de prise d'AVK.....	189
Tableau 80: Valeurs attendues du bilan d'hémostase chez la population normoanticoagulée sous AOD (rivaroxaban et apixaban) au creux et pic.....	191
Tableau 81: Répartition des patients normoanticoagulés sous rivaroxaban et apixaban selon les paramètres d'hémostase mesurés au creux et pic (variables continues) et comparaison de l'AXA entre les différents groupes	192
Tableau 82: Répartition des patients normoanticoagulés sous rivaroxaban et apixaban selon les paramètres d'hémostase au creux et pic (en variable catégorielle) et comparaison de l'AXA entre les différents groupes.....	193
Tableau 83: Performances et valeurs seuils optimales des paramètres biologiques (AXA creux, AXA pic, TP creux, TP pic, RatioTQ creux, RatioTQ pic, TCA creux, TCA pic) pour la prédiction des évènements hémorragiques chez les patients sous rivaroxaban chez les patients	194
Tableau 84 : Variabilité interindividuelle des concentrations de l'AXA de rivaroxaban au creux et pic	198
Tableau 85: Variabilité interindividuelle des concentrations d'AXA d'apixaban au creux et pic	199
Tableau 86: Résultats du test de Friedman et du CV (%) montrant la variabilité intrarindividuelle des concentrations d'AXA au creux et pic du rivaroxaban.....	200

Tableau 87: Corrélation entre les concentrations plasmatiques AXA au creux et pic et les critères cliniques potentiels à l'origine de variations intra et interindividuelles pour le rivaroxaban.....	201
Tableau 88: Corrélation entre les concentrations plasmatiques AXA au creux et pic et les critères cliniques potentiels à l'origine de variations intra et interindividuelles pour l'apixaban.....	203
Tableau 89 : Incidence d'évènement hémorragiques et thrombotiques rapportées dans les essais cliniques pour le rivaroxaban et l'apixaban.....	216
Tableau 90: Incidence d'évènements hémorragiques et thrombotiques rapportées dans la littérature sur des patients en " vie réelle" pour le rivaroxaban et l'apixaban	217
Tableau 91 : Résumé des principales études évaluant l'association entre les concentrations d'AXA et les évènements cliniques repéré dans la littérature.....	234
Tableau 92: Effet des AINS sur l'exposition aux AOD et l'activité pharmacologique	248
Tableau 93: Plage d'exposition attendue des niveaux plasmatiques de rivaroxaban des essais cliniques	258
Tableau 94: plage d'exposition attendue des niveaux plasmatiques de rivaroxaban par modélisation	259
Tableau 95: Plage d'exposition attendue des niveaux plasmatiques d'apixaban des essais cliniques	260
Tableau 96: Plage d'exposition attendue des niveaux plasmatiques d'apixaban par modélisation	260
Tableau 97: Plages d'exposition attendues des niveaux plasmatiques d'apixaban par modélisation	261
Tableau 98: Les marges d'exposition attendues pour les études en vie réelle.....	262
Tableau 99: Caractéristiques des études évaluant la valeur prédictive du TP pour la survenue des hémorragies.....	277
Tableau 100: Résumé des résultats et caractéristiques des études sur la variabilité intraindividuelle	280
Tableau 101: Résumé des résultats et caractéristiques des études sur la variabilité interindividuelle	282
Tableau 102: Résumé des caractéristiques LCMS/MS des principales études dosant le rivaroxaban.....	287

LISTE DES ANNEXES

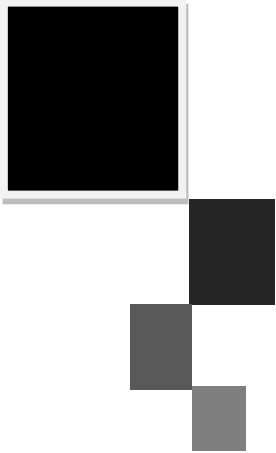
Annexe 1 : Schématisation de la coagulation et de sa régulation.....	325
Annexe 2 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des anticoagulants oraux	326
Annexe 3 : Score de Wells	327
Annexe 4 : Indications et contre-indications pour la prescription des AOD en Fibrillation atriale.	328
Annexe 5 : recommandations ESC 2016 pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation avec un score CHA2DS2-VASc de 1.....	329
Annexe 6 : AOD et doses approuvées (AMM de la FDA et ERMA) pour toutes les indications selon les SmPc.....	330
Annexe 7 : données pharmacocinétiques des AOD dans les populations particulières.....	331
Annexe 8 : populations particulières des AOD et conduite à tenir recommandés.....	332
Annexe 9 : Les adaptations posologiques des AOD chez la population à risque	333
Annexe 10 : Interactions médicamenteuses des AOD.....	334
Annexe 11 : Perturbation INR lors du relai AVK vers AOD et vice versa, EHRA2016	336
Annexe 12 : Score HEMORR2HAGES de risque hémorragique.....	336
Tableau 13 : Score ATRIA.....	337
Annexe 14 : Score CHADS2.....	337
Annexe 15 : Gestions des AOD en cas d'hémorragie chez les patients sous AOD, EHRA2018...	338
Annexe 16 : Indication des tests d'hémostase pour les anticoagulants oraux directs selon le niveau de preuve pour les situations non urgentes.....	340
Annexe 17 : Synthèse des recommandations GEHT pour les conditions pré-analytique en Hémostase.....	342
Annexe 18 : Caractéristiques des tests de coagulation pour l'estimation des concentrations plasmatiques des anticoagulants oraux directs.....	346
Tableau 19 : Influence du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban sur les différents tests de coagulation.....	347
Annexe 20 : Consentement.....	348
Annexe 21 : Fiche de recrutement des patients sous AOD.....	349
Annexe 22 : Carnet de suivi.....	350
Annexe 23 : Les études portant sur le dosage dans le plasma humain d'échantillons de patients en vie réelle ou le plasma standard dopés.....	351
Annexe 24 : Préparation de l'échantillon.....	354
Annexe 25 : Caractéristiques de l'appareillage, les conditions HPLC des articles sélectionnés...	358

Annexe 26 : Les conditions MRM enregistrés pour chaque étude.....	363
Annexe 27 : fiche technique calibrants et control du rivaroxaban	365
Annexe 28: valeurs du blanc pour la courbe d'étalonnage du rivaroxaban.....	366

LISTE DES ABREVIATIONS

AC: Anticoagulant	DTIs : Inhibiteurs directs de la thrombine
ACC: American College of Cardiology	ECA: Ecarin Chromogenic Assay
ACO: Anticoagulant Oraux	ECR : Essais Clinique Randomisés
ACT: Activated clotting time	ECT: Ecarin Clotting time
ADP: Adénosine-diphosphate	EDTA: Acide éthylène diamine tétra-acétique
AHA: American Heart Association	EHRA: European Heart Rhythm Association
AIT : Accident ischémique transitoire	EMA: European Medicines Agency
ALAT : Alanine aminotransférase	EP : Embolie pulmonaire
ALAT : Alanine amino-transférase	ES : Embolie systémique
AMM : autorisation de mise sur le marché	ESC: European Society of Cardiology
AOD : Anticoagulants oraux directes	ESI: Electrospray Ionisation
ASAT : Aspartate aminotransférase	ESI: Electrospray ionization
ASAT : Aspartate amino-transférase	FA : Fibrillation auriculaire
ATP : Adénosine-Triphosphate	FANV: Fibrillation auriculaire non-valvulaire
AUC : Air under curve	FDA: Food and Drug Administration
AVC : Accident vasculaire cérébral	FXa: Facteur X active
AVK : Antagoniste de la vitamine K	GIHP : Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire
CA: Charbon activé	GIHT : Groupe d'intérêt en hémostase et thrombose
Ca ⁺⁺ : Calcium	Gla : γ -carboxyglutamique
CAN: Acétonitryl	GP : Glycoprotéines
CGR : Culot globulaire des rouges	HAS : Haute autorité de santé de France
ClCr : Clairance de la créatinine	Hb : Hémoglobine
C _{max} : Concentration maximale	HNF : Héparine non fractionnée
C _{min} : Concentration minimale	HPLC: Chromatographie liquide haute performance
CRNMB: Clinically relevant non-major bleeding	HRS: Heart Rhythm Society
CV : Coefficient de variation	ICHS: International Council for Standardization in Haematology
DDI : Drug Drug interaction	ICP : Intervention coronarienne percutanée
DDI: Drug drug interaction	ICSH : International Council for Standardization in Haematology
DMSO: Diméthyl sulfoxide	IM : Interactions médicamenteuses
dRVVT : Dilute Russell's Viper Venom Time	
DTIs : Direct Thrombin Inhibitors	

IQR : Interquartile	POCT: Point Of Care Test
IR : Insuffisance rénale	PPB: Part par billion (1 ppm = 10 ⁻¹²)
IRM : Imagerie par résonance magnétique.	PPM: Part par million (1 ppm = 10 ⁻⁶)
IS : Internal Standard	PPP : Plasma pauvre en plaquette
ISI : International Normalised Ratio	PPP : Plasma pauvre en plaquettes
ISTH : Société internationale de thrombose et d'hémostase	PTG : Pose de prothèse totale de genou (PTG)
KDa : Kilo Dalton	PTH : Pose de prothèse totale de hanche (PTH)
KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire	RCP : Résumé des caractéristiques du produit
LCMS/MS : HPLC couplée à la spectrométrie de masse	RPLC : Chromatographie liquide à phase inverse
LDT: Laboratory developed test	Rpm : Rotation par minute
LLE: Liquid-liquid extraction	SCA : Syndrome coronarien aigu
LLOD: Low limit of detection	Se : Sensibilité
LLOQ: Low limit of quantification	Sm : Solution mère
MAP : Maladie artérielle périphérique	SmPc: Summary of product characteristics
MB: Major bleeding	Sp : Spécificité
MC : Maladie coronarienne	SPE: Solid phase Extraction
MeOH: Methanol	ST : Segment ST sur ECG
MinB: Minor bleeding	TCA : Temps de céphaline activé
MRM: Multiple reaction ion monitoring	TCA: Temps de céphaline activé
MTEV : Maladie thromboembolique veineuse	TF : Facteur tissulaire
NAOD : Nouveaux anticoagulants oraux directs	TFPI: Tissu factor pathway inhibitor
NFS : Numération de la formule sanguine	TGA: Thrombin Generation Assay
NO : Monoxyde d'azote	TP: Taux de prothrombine
NPP: Normal plasma pool	tR: temps de rétention
PAS : Pression artérielle systolique	TT : Temps de thrombine
PD : Pharmacodynamique	TVP : Thrombose veineuse profonde
PDF : Produits de dégradation du fibrinogène	TXA2 : Thromboxane A2
PGE : Prostaglandines E	VPN : Valeur prédictive positive
PK : Pharmacocinétique	VPP : Valeur prédictive négative
PK : Prékallikréine	VWF : Facteur Von Willebrand
PL : Phospholipides	WS : work solution
Plq: Plaquettes	α2M : α2-Macroglobulin



Introduction

**Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs**

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra

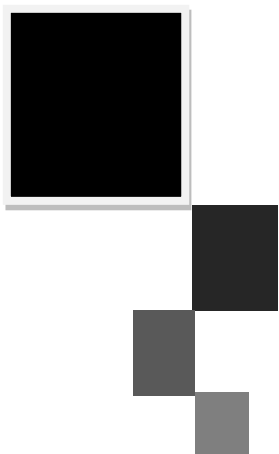
INTRODUCTION

La survenue d'évènements thromboemboliques est un enjeu majeur de santé publique de par le nombre important de patients concernés et la gravité potentielle des conséquences de ces évènements (morbi-mortalité, déficit fonctionnel, répercussions cliniques et sociales). Ces désordres thromboemboliques englobent principalement la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) regroupant la thrombose veineuse profonde (TVP) et sa complication immédiate, l'embolie pulmonaire (EP) ainsi que les accidents vasculaire cérébraux (AVC) et les embolies systémiques (ES) chez les patients avec fibrillation atriale (FA) [1]. La MTEV constitue la troisième cause de mortalité cardiovasculaire [2] et selon les estimations internationales, son incidence annuelle serait de 0.2 à 2 par 1000 personnes selon les continents [3]. La FA, l'arythmie la plus fréquente chez l'adulte avec une prévalence entre 2 % et 4% est associée à une augmentation de cinq fois du risque thromboembolique (AVC et ES) [4]. Selon l'étude de Framingham, la FA est associée à une augmentation de la mortalité de 1.5-1.9% liée essentiellement aux complications thromboemboliques [5]. En Algérie, la MTE prend de plus en plus de l'ampleur, en l'absence de toute étude ou publication révélant sa fréquence [6]. Les estimations concernant son incidence sont assez imprécises, se limitant à quelques travaux dans des régions séparées du pays, déclarés à la marge des congrès. Les TVP représentent 8% des patients de la médecine interne au Centre Hospitalier des Armées d'Alger [7]. Ce chiffre peut être sous-estimé car les MTE sont souvent sous diagnostiquées et non déclarées vue l'absence de registres permettant le recensement.

Selon les guidelines de la Société Européenne de Cardiologie, le management et la prévention des affections thrombotiques reposent sur l'anticoagulothérapie [8]. Jusqu'en 2008, seules les antivitamines K (AVK) étaient disponibles pour le traitement de ces affections. Bien qu'efficaces, les AVK posent plusieurs contraintes, à savoir une étroite marge thérapeutique nécessitant un suivi biologique fréquent, des interactions médicamenteuses et alimentaires, et des ajustements posologiques fréquents [9]. C'est dans ce contexte que les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) ont été développés pour simplifier la gestion du traitement et réduire l'iatrogénie associée [10],[11],[12]. Les AOD qui ciblent spécifiquement et directement le facteur IIa (dabigatran) ou le facteur Xa (rivaroxaban, apixaban et edoxaban) ont rapidement remplacé les AVK dans les recommandations internationales en raison de leur facilité d'utilisation et de leur profil de sécurité amélioré [13],[14].

Cependant, malgré leurs avantages, les AOD sont toujours concernés par les complications thrombotiques et hémorragiques. Les études post marketing au cours de la vie réelle des patients ont révélé un taux de complications non-négligeable. Le risque d'évènements thromboemboliques persiste autour de 1 à 2% par an et le risque d'hémorragie majeure bien que plus faible qu'avec les AVK, atteint 1 à 3% par an [15],[16]. Ces complications sont souvent liées à des taux plasmatiques d'AOD non optimaux, soulignant la nécessité d'un suivi biologique pour évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement [17],[18],[19], [20]. En Algérie, les AOD ont été introduits depuis quelques années et leur utilisation dans la vie quotidienne des patients de notre pays n'a pas encore été étudiée. Dans ce contexte, notre étude propose, pour la première fois dans notre pays et en Afrique du Nord, d'évaluer l'impact du suivi biologique sur l'optimisation du traitement par les AOD.

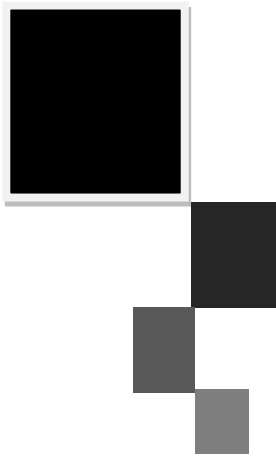
Dans notre travail, nous commençons par une revue de la littérature, afin de présenter les anticoagulants oraux directs, leur mode d'action, leur indication ainsi que l'effet indésirable hémorragique ou thrombotique liés à leur utilisation d'une part mais essentiellement analyser soigneusement les différentes études et guidelines évaluant l'utilité et l'intérêt de la mesure de l'activité anti-FXa pour optimiser la sécurité et l'efficacité des AOD d'autre part. Nous passons ensuite à la partie pratique, où nous avons déterminé les taux d'AOD mesurés par l'activité anti-facteur Xa, les comparer avec le dosage pondéral par la technique de référence HPLC-MS/MS, puis estimer les marges thérapeutiques et évaluer si les concentrations au creux et au pic permettent de prédire la survenue des évènements hémorragiques dans la perspective d'établir des seuils de risque de surdosage chez les patients sous AOD.



REVUE DE LA LITTÉRATURE

**Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs**

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra



I. Physiologie de l'hémostase

Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra

I. Physiologie de l'hémostase

L'hémostase est le processus physiologique qui assure la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire[21], Il vise à son obturation et au colmatage de la fuite sanguine.

Plusieurs mécanismes entrent alors en jeu dès l'apparition d'une brèche vasculaire : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

Ces réactions sont décrites successivement par souci descriptif mais il existe in vivo de nombreuses interactions entre elles permettant une activation en cascade ainsi qu'une régulation précise [22]

A. Hémostase primaire

Il s'agit de la première étape d'urgence du contrôle hémorragique visant à obturer initialement la brèche vasculaire à l'aide d'un clou plaquettaire ou thrombus blanc en 3 à 5 minutes [23]. Elle met en jeu quatre acteurs majeurs :

- La paroi vasculaire
- Les plaquettes
- Le facteur de Von Willebrand (VWF)
- Le fibrinogène.

1. Les acteurs de l'hémostase primaire

1.1. La paroi vasculaire

La paroi vasculaire est constituée de l'assemblage de plusieurs couches cellulaires et non cellulaires concentriques, variant selon la nature et le calibre vasculaire, délimitant une cavité ; la lumière vasculaire (Figure 1). On retrouve, de dedans en dehors, 3 feuillets ; l'intima puis la média et l'adventice.

L'intima, la couche la plus interne, est composée d'un endothélium et d'un sous endothélium.

- **L'endothélium** : Il est constitué d'une couche monocellulaire qui tapisse l'intérieur de tous les vaisseaux. Ces cellules synthétisent le facteur Willebrand, la prostacycline (PGI₂) et du monoxyde d'azote (puissants agent anti-agrégants) et l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) qui joue un rôle dans la fibrinolyse. L'endothélium est une surface thromborésistante ; il prévient toute activation plaquettaire. Cependant en cas de lésion vasculaire, il devient pro-thrombotique.

- **Le sous-endothélium:** Il est constitué de collagène, de microfibrilles, de fibronectine, d'élastine et d'une membrane basale. Le sous-endothélium est une surface thrombogène, responsable de l'activation plaquettaire.

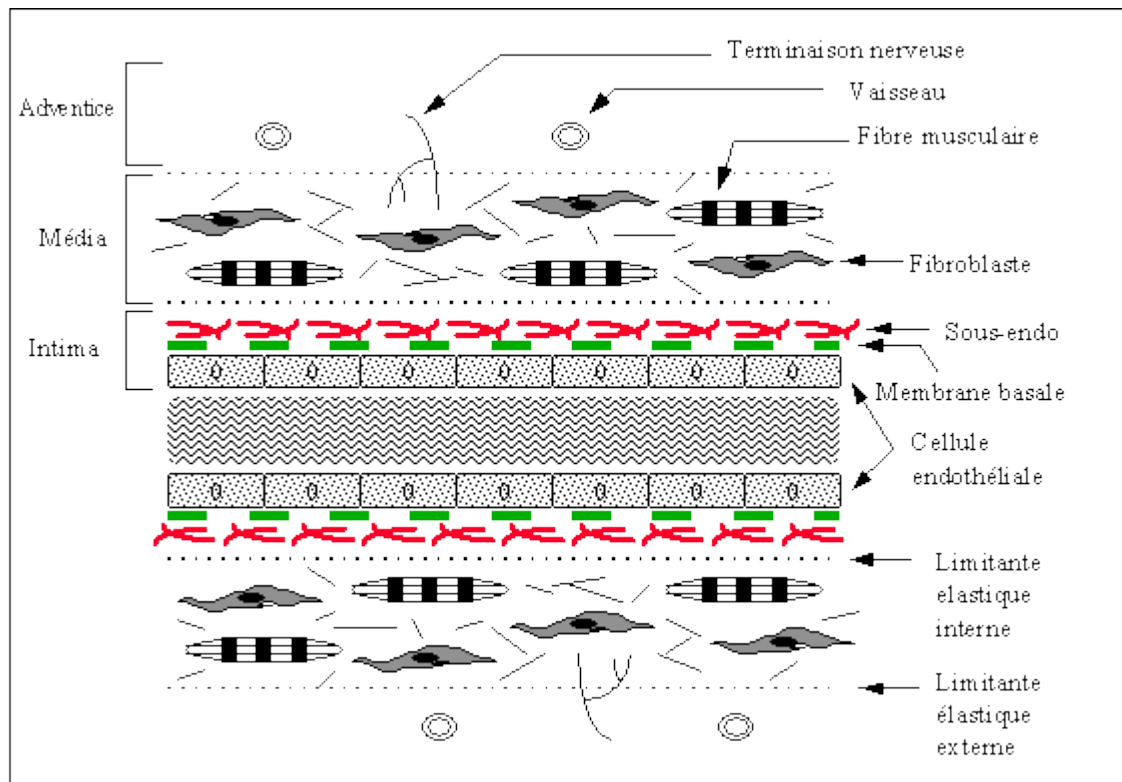


Figure 1: Représentation schématique d'une coupe d'un vaisseau sanguin [24]

1.2. Les plaquettes

Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang (2 à 4 μm). Elles naissent dans la moelle et ont une durée de vie courte (7 à 8 jours) qui se raccourcit dès l'activation de l'hémostase. Le taux normal de plaquettes est chez l'adulte de 150 à 400 G/L. Elles circulent dans le sang sous la forme inactivée. A l'état physiologique, un tiers des plaquettes est contenu dans la rate. De l'extérieur vers l'intérieur elles comportent :

- **Une membrane** composée d'une double couche de phospholipides (PL) répartis de façon asymétrique. Les PL anioniques sont prédominants à l'intérieur de la plaquette et seront externalisés lors des étapes d'activation plaquettaire. La membrane plaquettaire est riche en acide arachidonique et comprend des glycoprotéines (GP) dont les principales sont la GPIIb/IIIa et la GPIb ainsi que des récepteurs divers, dont le récepteur à la thrombine.

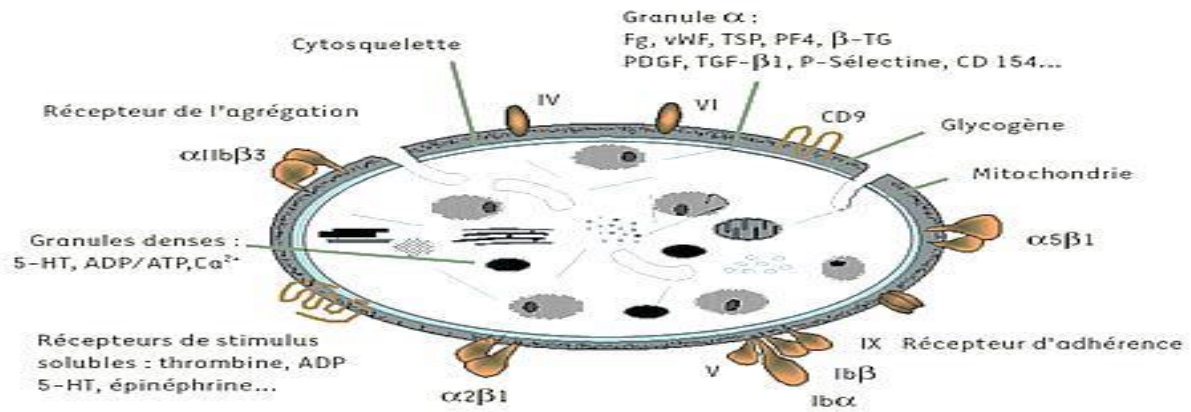


Figure 2: Représentation schématique des différents composants plaquettaire [24]

- *Un réseau musculosquelettique* qui contribue à maintenir leur forme discoïde.
- *Deux réseaux de canaux dans le cytoplasme* : le système canaliculaire ouvert permettant une communication rapide entre des éléments extra cellulaires et l'intérieur des plaquettes et le système tubulaire dense.
- *Trois types de granulations* : stockées dans le cytoplasme qui pourront être libérées rapidement en grande concentration là où se déroule le processus d'hémostase :
 - Granules denses (ATP, ADP, sérotonine et calcium) ;
 - Granules α (facteur 4 plaquettaire, beta thromboglobuline, VWF notamment) ;
 - Grains lysosomiaux (hydrolases, phosphatases).

1.3. Facteur Von Willebrand

Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée à la fois par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes.

Son précurseur est un monomère de 2 050 acides aminés d'un poids moléculaire de 270 kDa qui se polymérise secondairement en VWF de haut poids moléculaire pour être stocké par la cellule endothéliale, au sein des corps de Weibel-Palade, ou par les plaquettes, au sein des granules α , avant d'être libéré dans la circulation.

Son rôle est double. Il permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées, ou au sous-endothélium, via son récepteur plaquettaire GPIb/IX. Ce rôle s'exprime essentiellement lors des contraintes hémodynamiques fortes. Le VWF représente en outre la protéine transporteuse du facteur VIII coagulant, ou facteur antihémophilique A en le protégeant contre les réactions de lyse enzymatique [25].

1.4. Le fibrinogène :

Il s'agit d'une protéine soluble synthétisée par le foie et contenue dans le plasma sanguin.

Il joue un rôle important dans l'hémostase primaire car il permettra la formation de ponts inter-plaquettaires définissant l'agrégat. Il est aussi le substrat final de la coagulation: sous l'action de la thrombine, il est transformé en fibrine [26].

2. Déroulement de l'hémostase primaire

2.1. Temps vasculaire

Le temps vasculaire est l'étape initiale secondaire à la constitution de la brèche vasculaire : il en résulte une vasoconstriction réduisant le calibre vasculaire qui ralentit le débit sanguin, permettant par là une réduction des pertes et une certaine stase circulatoire qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase. La vasoconstriction réflexe est induite par l'élasticité de la tunique sous-endothéliale des cellules musculaires lisses, mais aussi par le système nerveux neurovégétatif innervant les structures vasculaires. De nombreuses substances sécrétées par les cellules endothéliales ou les plaquettes activées, comme la sérotonine, l'endothéline ou le thromboxane A2 (TXA2), entretiennent ou accroissent la vasoconstriction [23].

2.2. Temps plaquettaire

2.2.1. Adhésion plaquettaire

L'adhésion plaquettaire est un phénomène passif. Elle s'effectue via des interactions spécifiques entre les récepteurs des plaquettes circulantes et leurs ligands présents au niveau du sous endothélium qui est hautement thrombogène [23], [27], [28].

Classiquement, on décrit la liaison entre la GPIb plaquettaire et les microfibrilles du collagène du sous-endothélium par l'intermédiaire du VWF qui servira de colle. Il existe d'autres modes qualifiés de minoritaires par des liaisons qui se font au niveau du collagène fibrillaire, notamment avec GPIa /IIa et GPVI plaquettaires [22].

Toutes ces liaisons agissent de façon coopérative afin d'optimiser l'adhésion des plaquettes et conditionnent leur activation.

A noter que les conditions rhéologiques ont un rôle dans le mode préférentiel d'adhésion :

- Si les forces de cisaillement sont élevées, les plaquettes se lient préférentiellement au VWF et aux microfibrilles. Cette liaison sera forte et irréversible.
- Au contraire, si les forces de cisaillement sont faibles, les autres voies seront privilégiées car la liaison au VWF sera faible et réversible [29].

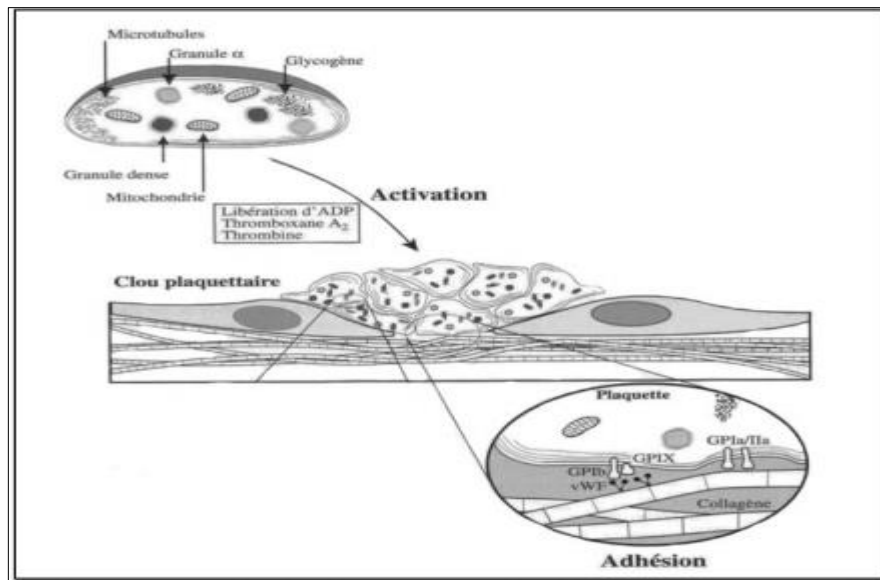


Figure 3: Adhésion des plaquettes [30]

2.2.2. Activation plaquettaire

L'adhésion des plaquettes conduit à la transduction d'un signal intracytoplasmique déclenchant les différentes réactions métaboliques d'activation cellulaire [23].

Les plaquettes activées vont réagir à différents stimuli (ADP exogène des cellules endothéliales lésées) ; collagènes (après adhésion plaquettaire), thrombine (formé dès l'initiation de la coagulation plasmatique concomitante au processus d'hémostase primaire), adrénaline[27].

L'activation plaquettaire est caractérisée par deux phénomènes principaux : le changement de forme et l'activation métabolique. Il s'agit de processus actifs nécessitant de l'énergie, sous forme d'ATP dérivant du métabolisme du glucose, et la disponibilité intracytoplasmique des ions calcium (Ca^{++}) indispensables à l'activation du système contractile actine-myosine.

➤ *Le changement de forme*

Discoïdes à l'état de repos, les plaquettes activées deviennent sphériques, émettent des pseudopodes et s'étalent sur la paroi vasculaire lésée, ce qui facilitera l'agrégation plaquettaire.

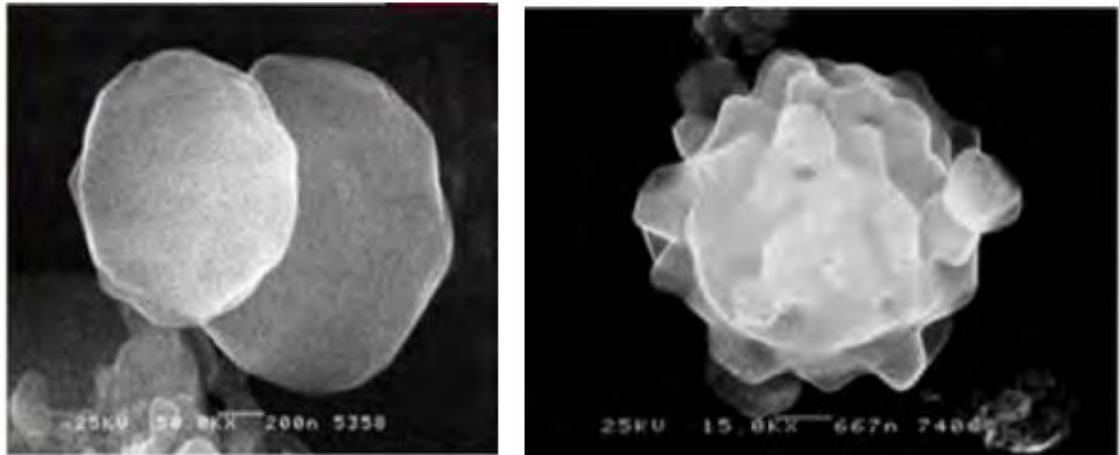


Figure 4: Une plaquette à l'état de repos (gauche) et une plaquette activée avec émission de pseudopodes (droite) [27]

➤ *la libération accrue intracytoplasmique de calcium Ca^{2+}* qui va engendrer

- Un changement conformationnel du complexe glycoprotéine GPIIb/GPIIIa (ce complexe devient alors fonctionnel et peut fixer le fibrinogène)

- La synthèse de prostaglandines (thromboxane A₂, PGE) à partir des phospholipides membranaires comme l'acide arachidonique. Ces prostaglandines vont amplifier les phénomènes de l'activation plaquettaire et de l'adhésion [27], [31].

➤ *La sécrétion du contenu des granules*

Les granules intracytoplasmiques des plaquettes fusionneront avec le système canaliculaire ouvert ce qui entrainera la libération de leur contenu dans le plasma.

Leur contenu est un mélange de substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (VWF, fibrinogène) et vasomodulatrices (sérotonine, NO, TXA₂) contribuant à l'amplification du processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique [23].

2.2.3. Agrégation plaquettaire

C'est la liaison des plaquettes les unes aux autres par l'intermédiaire du fibrinogène qui constitue un pont inter-plaquettaire par la liaison à ses récepteurs membranaires spécifiques GPIIb / IIIa. Il s'agit d'un phénomène actif, requiert aussi énergie et disponibilité du Ca^{++} . Les plaquettes sont recrutées grâce à la libération des médiateurs (ADP, thrombine, prostaglandines) par les premières plaquettes activées. Cette étape aboutit à la formation du clou plaquettaire ou thrombus blanc. L'amas plaquettaire formé arrête en partie l'hémorragie

mais il est fragile et temporaire et doit être consolidée par la génération d'un réseau protéique de fibrine résultant du processus de coagulation [23].

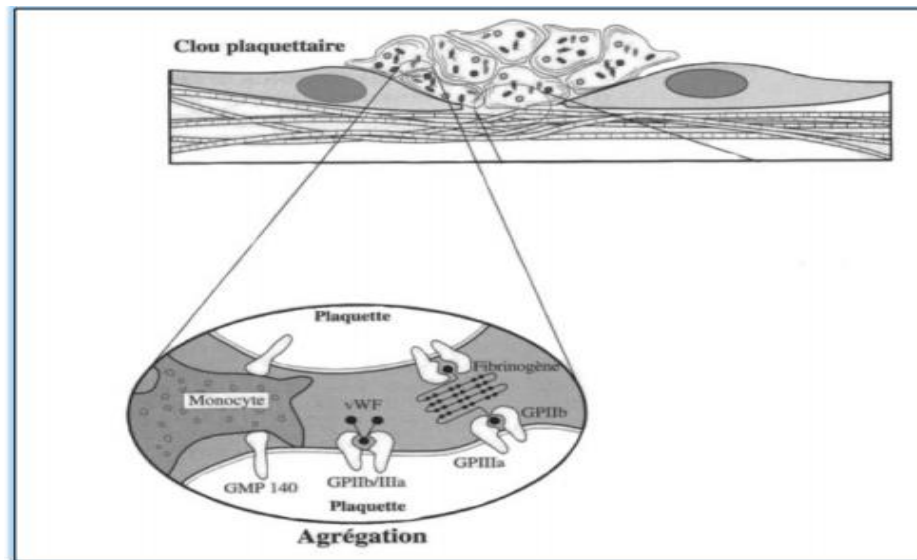


Figure 5: Agrégation des plaquettes [30]

2.2.4. Remaniement membranaire ‘flip-flop’ (activité pro-coagulante)

Un autre phénomène essentiel se déroulant au cours de la phase d'activation plaquettaire est le phénomène de « flip-flop » membranaire, permettant aux structures internes de la membrane de se repositionner vers l'extérieur en contact avec le plasma. Cette modification permet aux phospholipides chargés négativement, et notamment la phosphatidylsérine, de s'extérioriser et de devenir disponibles pour la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, amplifiant par-là considérablement les processus enzymatiques de la cascade de la coagulation [27].

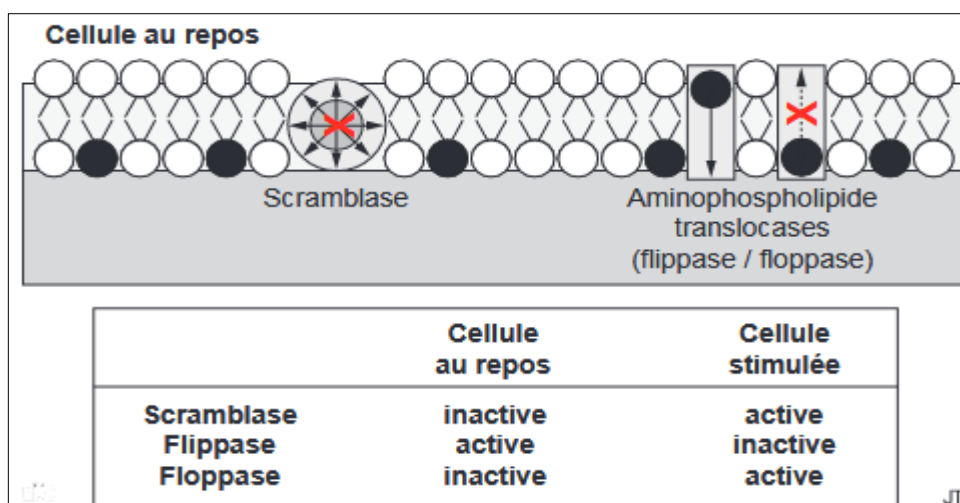


Figure 6: Contrôle de l'asymétrie des phospholipides membranaire [27]

B. Physiologie de La coagulation

La coagulation est le processus qui conduit à la transformation du fibrinogène plasmatique soluble circulant en un réseau de fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire et ceci en mettant en jeu une succession de réactions enzymatiques qui se déroulent à la surface de la brèche vasculaire et des plaquettes [22].

Ce processus est caractérisé par plusieurs éléments :

- Il doit rester localisé au niveau de la brèche ;
- Les facteurs de coagulation localisés au niveau de la membrane permettent la rapidité de la réponse hémostatique et une amplification localisée des réactions enzymatiques ;
- Des inhibiteurs plasmatiques limitent l'extension à distance de la lésion et permettent de maintenir la fluidité du sang.

Les dérèglements de ce système exposent à un risque de thrombose ou d'hémorragie [32]

1. Les principaux acteurs de la coagulation

Le processus de la coagulation plasmatique fait intervenir plusieurs protéines plasmatiques (qui incluent les facteurs de la coagulation et les inhibiteurs physiologiques de la coagulation) et différents éléments cellulaires [33].

1.1. Les éléments cellulaires

1.1.1. Les plaquettes activées

Les plaquettes activées lors de l'hémostase primaire peuvent alors fixer les zymogènes permettant ainsi l'initiation des cascades enzymatiques de la coagulation [22].

1.1.2. Les éléments cellulaires exprimant le facteur tissulaire

Les cellules endothéliales, les fibroblastes de l'adventice et les monocytes, après stimulation peuvent exprimer à leur surface le facteur tissulaire (glycoprotéine membranaire) qui, une fois stimulé, est l'élément déclenchant majeur de la coagulation [22], [27], [28].

1.2. Les éléments plasmatiques

1.2.1. Les facteurs de la coagulation

Les facteurs de coagulation sont au nombre de 12. Ce sont des protéines plasmatiques qui ont des noms qui leur sont propres, mais sont, pour la majorité d'entre elles, désignées dans la nomenclature internationale par des chiffres romains [33].

Exemple : prothrombine = facteur II (F II).

Une fois activés, les facteurs de coagulation portent leur nom suivi du suffixe «a»

Exemple : facteur Xa (F Xa) désigne le facteur X activé.

La synthèse des facteurs et des protéines de la coagulation plasmatique a lieu dans l'hépatocyte avant d'être sécrétées dans la circulation. Le facteur VIII est également synthétisé dans la rate et les poumons [23]

Les facteurs de coagulation peuvent être regroupés en différents groupes, selon leur structure et leur fonction [33]

On distingue trois groupes différents: les protéines à activité enzymatique, les protéines dénuées d'activité enzymatique mais servant de cofacteurs et les protéines ayant un rôle de substrat (Tableau 1) [23].

Tableau 1: les caractéristiques des facteurs de la coagulation [33]

	Masse moléculaire (kDa)	Fonction	Concentration plasmatique (mg/L)	Demi-vie plasmatique (h)
Facteurs de la coagulation				
I (fibrinogène)	340	Substrat	$2,4 \times 10^3$	120
II (prothrombine)*	72	Zymogène	100-150	80
V	330	Cofacteur	5-10	24
VII*	50	Zymogène	0,35-0,6	6
VIII (facteur antihémophilique A)	330	Cofacteur	0,1-0,2	12
X*	59	Zymogène	7-17	48
IX (facteur antihémophilique B)*	57	Zymogène	3-5	24
XI	160	Zymogène	3-6	60
XII	80	Zymogène	30-40	60
XIII (facteur stabilisant de la fibrine)	320	Zymogène	20-30	240
Prékallikréine	85	Zymogène	25-50	35
Kininogène de haut poids moléculaire	100	Cofacteur	60-90	150
Facteur tissulaire**	47	Cofacteur	-	-
Inhibiteurs de la coagulation				
Antithrombine	65	Serpine	180-300	60
Protéine C*	62	Zymogène	2,7-6	6
Protéine S*	70	Cofacteur	25	ND
HCII	65	Serpine	60-110	60
TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire)	42	Inhibiteur de type Kunitz	0,1	ND

Tous les zymogènes sont des précurseurs de sérine protéases, sauf le facteur XIII (zymogène d'une transglutaminase). HCII : cofacteur II de l'héparine ; ND : non déterminé.
* : Synthèse vitamine K-dépendante ; ** : à la différence des autres protéines de ce tableau, le facteur tissulaire n'est pas une protéine plasmatique mais une protéine membranaire.

1.2.1.1. Proenzyme ou zymogènes de sérine protéases

Ils regroupent les facteurs II, VII, IX, X qui sont de synthèse vitamine K dépendante et les facteurs XI, XII, prékallikréine (PK) et kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) ou «facteurs contact».

Ils circulent dans le plasma sous la forme d'un précurseur enzymatique inactif, ou proenzyme. Ils possèdent un site actif protéolytique au niveau de la région C-terminale, qui est masqué tant que la molécule n'est pas activée. Ce domaine catalytique est caractérisé par une séquence précise d'acides aminés comportant notamment un résidu sérine dans une conformation spatiale particulière, d'où leur nom de sérine protéase. L'activation consiste en une hydrolyse partielle de la molécule démasquant le site sérine-protéase. Le facteur activé a ainsi la capacité d'activer par hydrolyse un autre facteur (via un domaine catalytique caractéristique, composé de la triade aspartate-histidine-sérine (Asp-His-Ser) dans une véritable cascade enzymatique.

Alors que la région C-terminale porte le domaine catalytique, la région N-terminale des zymogènes est essentielle pour le processus d'activation.

Dans le cas des facteurs II, VII, IX et X (figure 7), la région N-terminale est d'abord constituée d'un domaine riche en acide γ -carboxyglutamique (Gla), acide aminé caractéristique des protéines vitamine K-dépendantes, impliqué dans la fixation calcium dépendante de ces protéines aux phospholipides acides des membranes de cellules activées. Les domaines suivants sont différents selon la protéine considérée.

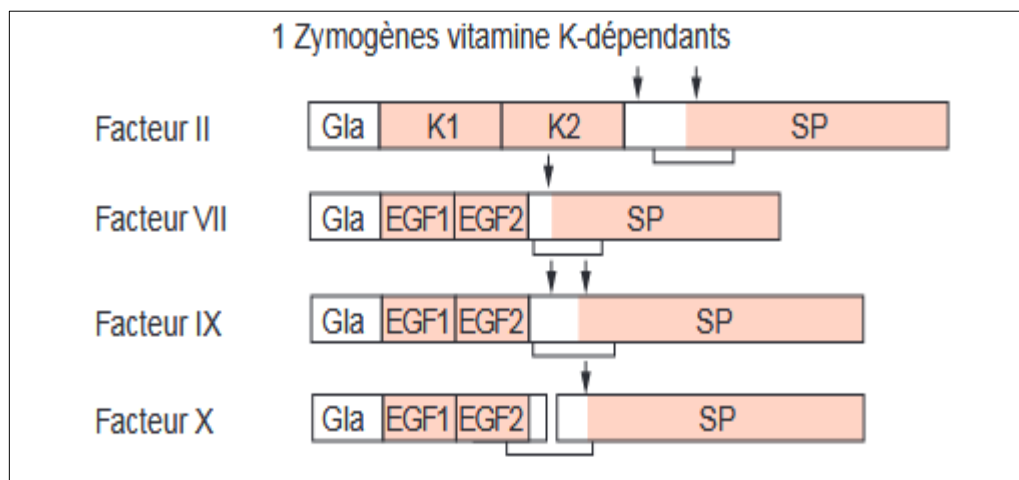


Figure 7: Structure des facteurs vitamine K-dépendants [33]

Le rôle de la vitamine K consiste en une carboxylation des résidus d'acide glutamique de la partie N-terminale de la chaîne polypeptidique (figure 8).

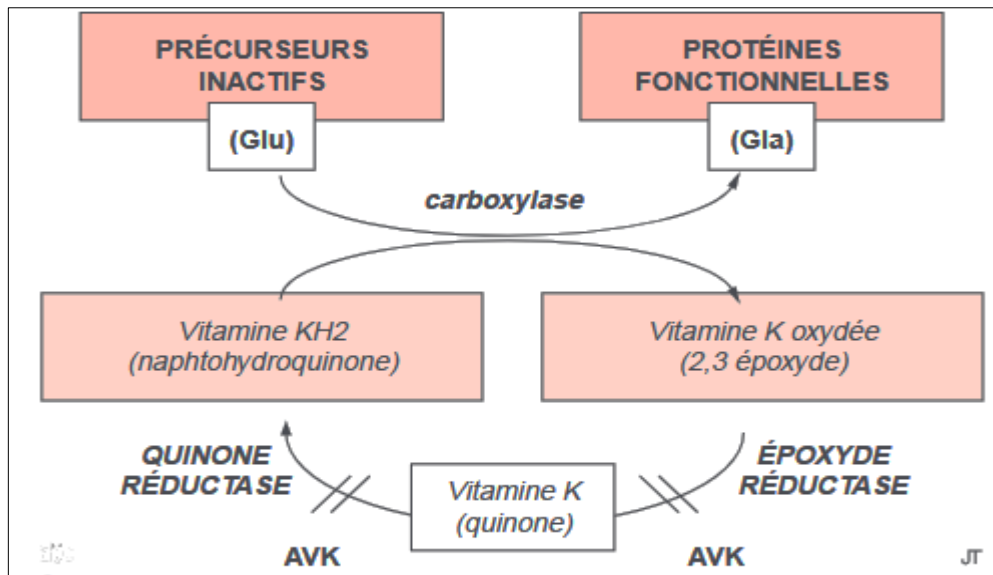


Figure 8: Carboxylation des résidus Glu en résidus Gla des facteurs Vit-K dépendants [33]

La carboxylation est nécessaire à la fixation du calcium, véritable pont entre la chaîne polypeptidique et la surface phospholipidique plaquettaire ou tissulaire. En l'absence de vitamine K, le foie libère des facteurs décarboxylés très faiblement actifs [33].

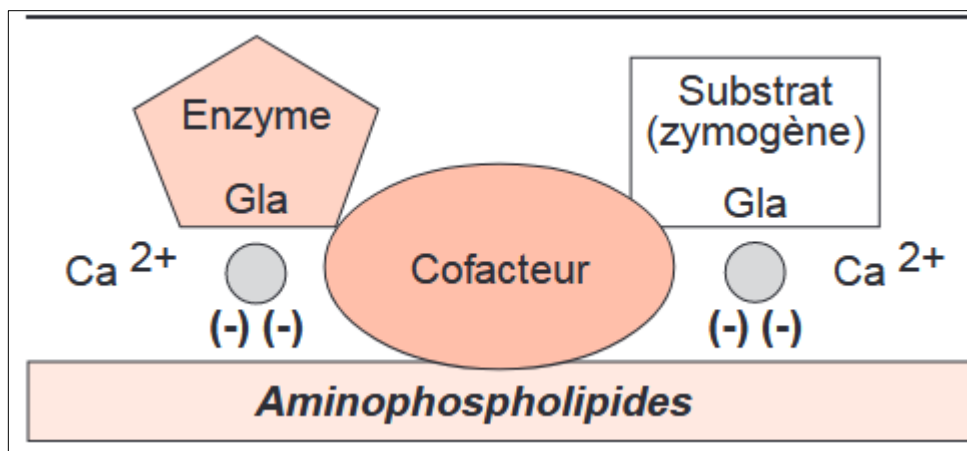


Figure 9: Complexes enzymatiques de coagulation [33]

Les facteurs XI, XII et la prékallikréine ne sont pas des protéines vitamine K-dépendantes et ne portent pas de domaine « Gla », mais possèdent aussi dans leur région N-terminale des domaines qui leur permettent d'établir des interactions protéine-protéine.

1.2.1.2. Zymogène d'une transglutaminase

Le facteur XIII est le zymogène d'une transglutaminase. Il est présent dans la circulation sous forme d'un tétramère $\alpha_2\beta_2$: les deux sous-unités α portent le site catalytique et sont liées

aux deux sous unités β de transport. Le site catalytique est démasqué lors de l'activation par la thrombine. Le facteur XIIIa intervient pour stabiliser le caillot de fibrine en établissant des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine [33], [34].

1.2.1.3. Cofacteurs

Le facteur V, le facteur VIII (facteur antihémophilique A) et le kininogène de haut poids moléculaire n'ont pas d'activité enzymatique mais jouent le rôle de cofacteur, c'est-à-dire qu'ils accélèrent l'interaction entre une enzyme et son substrat.

1.2.1.4. Fibrinogène

Le fibrinogène constitue le substrat final de la coagulation dépourvu d'activité enzymatique ou catalytique propre. C'est une glycoprotéine composée de trois paires de chaînes polypeptidiques unies par de nombreux ponts disulfures intra- et inter chaînes, présente dans la circulation sous la forme $(A\alpha)_2 (B\beta)_2 (\gamma)_2$. Il est converti en un réseau insoluble de monomères de fibrines sous l'influence de la thrombine, enzyme produite lors de l'activation de la coagulation [35].

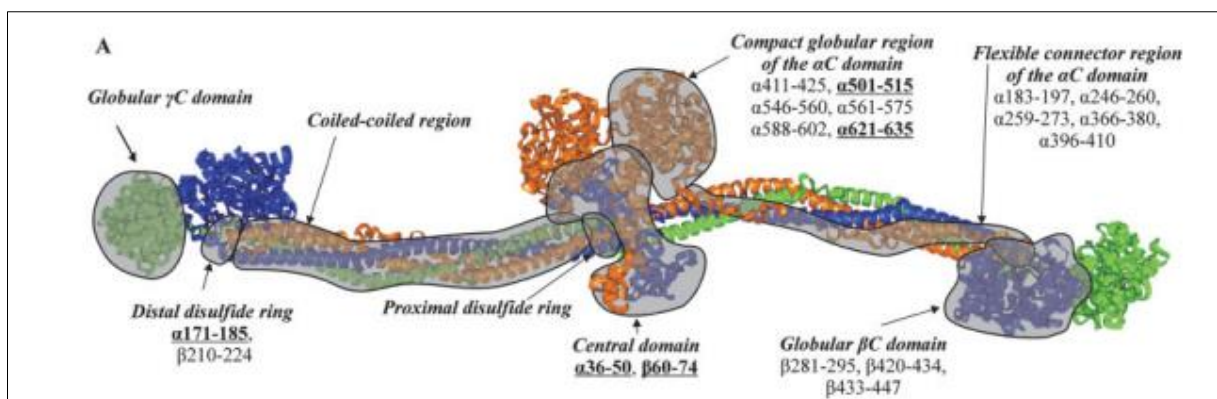


Figure 10: Représentation des sous-unités du fibrinogène [36]

1.2.1.5. Le facteur tissulaire (TF) :

Également appelé facteur III, est la seule protéine de la coagulation à être membranaire. C'est une glycoprotéine membranaire normalement absente de la circulation, présente au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes de la tunique externe des vaisseaux. Il sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire et grâce à sa haute affinité pour le facteur VII, il formera un complexe FT – FVIIa. C'est l'initiateur de la coagulation à l'origine des cascades de réactions de la coagulation de la voie exogène [37].

1.2.2. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Les principaux inhibiteurs physiologiques de la coagulation constituent un groupe composé de quatre protéines plasmatiques : antithrombine, protéine C, protéine S et Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). Ces 4 protéines sont réparties en 3 systèmes de structures et fonctions différentes: les serpines, les protéines C et S et le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) [38].

1.2.2.1. Les serpines.

Les serpines sont des inhibiteurs de sérine-protéases. Elles possèdent dans leur région N-terminale un centre réactif qui leur permet de se comporter comme un substrat suicide pour l'enzyme cible avec laquelle ils forment des complexes irréversibles. Les serpines qui contrôlent la coagulation sont l'antithrombine (AT), le cofacteur II de l'héparine (HCII), et plus accessoirement l' α 1-antitrypsine et le C1-inhibiteur [33], [39]. L'AT et le HCII ont la particularité de posséder dans leur région N-terminale des structures qui leur permettent de se fixer sur certains glycosaminoglycanes, dont l'héparine, propriété qui accélère considérablement leur interaction avec leur(s) enzyme(s) cible(s) [40].

1.2.2.2. Le système de la Protéine C et protéine S

Ces deux protéines plasmatiques sont vitamine K-dépendantes. La protéine C, est un zymogène d'une serine protéase qui une fois activée acquiert un effet inhibiteur de la coagulation lui permettant de cliver les cofacteurs Va et VIIIa, bloquant ainsi la boucle d'amplification de génération de la thrombine [41].

La protéine S, en revanche, n'est pas un zymogène, mais le cofacteur de la protéine C activée (PCa). L'activation de la protéine C est nécessaire au démasquage de son activité protéolytique [33].

1.2.2.3. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)

Le TFPI est une protéine plasmatique monocaténaire qui porte trois domaines présentant des homologies avec les inhibiteurs de type Kunitz, c'est-à-dire des inhibiteurs qui se présentent comme de faux substrats vis-à-vis de leurs enzymes cibles. Sa partie N- terminale riche en acides aminés chargés positivement lui permet de se fixer aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire. Sa fonction est d'inhiber le facteur Xa et le complexe TF-facteur VIIa [42].

2. Déroulement de la coagulation :

Avant d'aborder les différentes étapes du processus de coagulation, il est nécessaire de faire la distinction entre deux voies d'activation : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque. La voie intrinsèque comporte tous les éléments nécessaires de la coagulation sans apport extérieur, d'où son nom alors que la voie extrinsèque nécessite pour être activée la présence d'éléments tissulaires appelés thromboplastine tissulaire ou FT. La coagulation emprunte ces deux voies qui sont déclenchées lorsqu'il y a lésion du vaisseau. Dans l'organisme il n'y a pas de distinction de ces deux voies. Cette conception duelliste de la coagulation a lieu uniquement dans le cadre de l'étude *in vitro* du processus de coagulation (figure 11) [33].

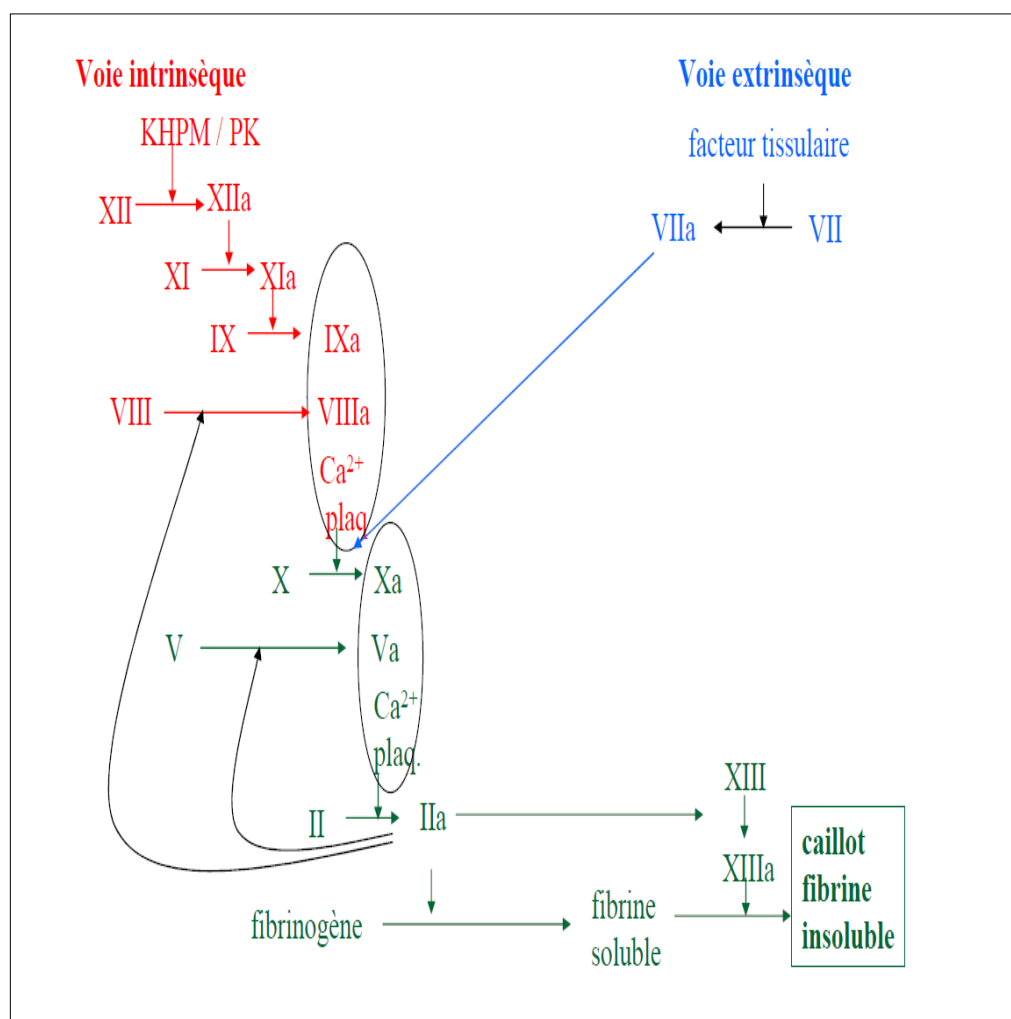


Figure 11: Schéma général de la coagulation [38]

2.1. Initiation de la coagulation par le facteur tissulaire

Lors d'une lésion vasculaire, le facteur tissulaire présent dans la tunique externe du vaisseau est mis en contact avec le sang circulant. Celui-ci contient à la fois le facteur VII et des traces de facteur VIIa. Le facteur tissulaire exposé capte à la fois le facteur VII et le facteur VIIa et il en résulte une auto-activation immédiate du facteur VII. Le complexe binaire facteur tissulaire/VIIa active ensuite les facteurs IX et X fixés à proximité sur les surfaces membranaires [37]. Cette voie d'activation de la coagulation, qui est primordiale, est désignée sous le nom de voie exogène (Figure 12).

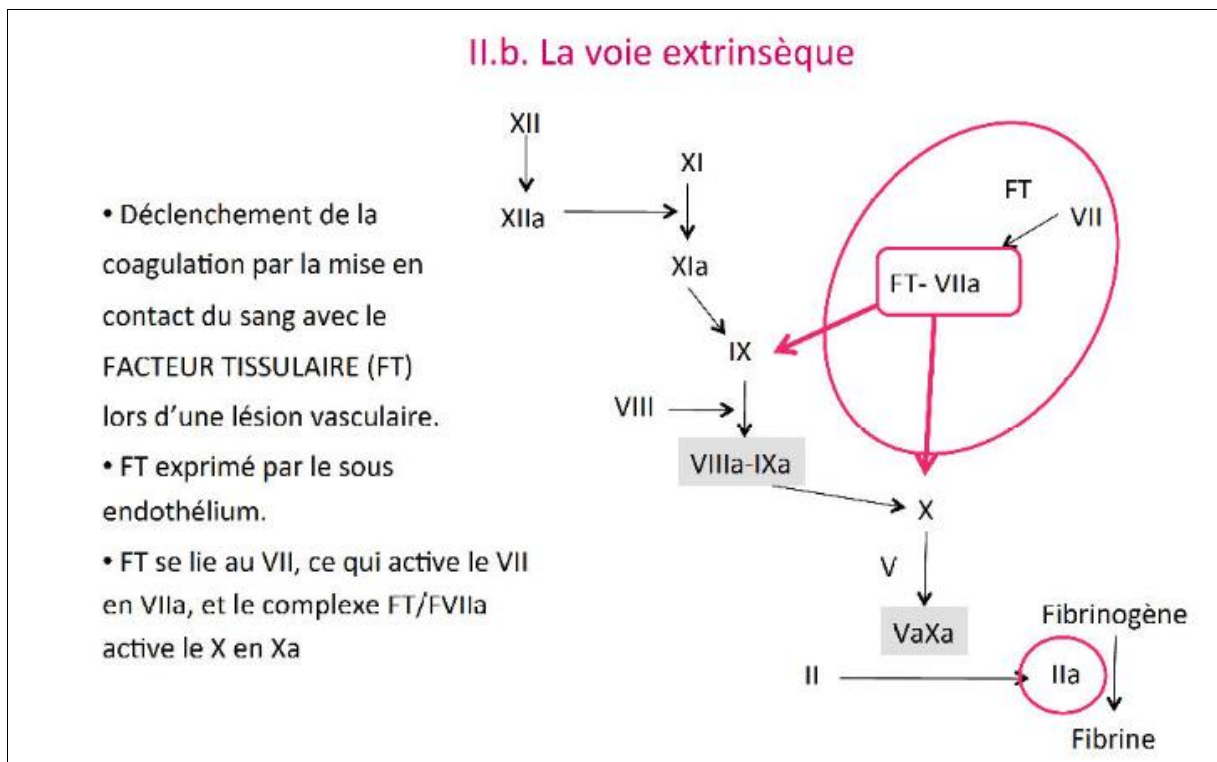


Figure 12: Représentation schématique de la voie exogène de la coagulation [38]

2.2. Activation du facteur XI et phase contact

Le facteur XI est activé lentement par la thrombine [43] et va activer le facteur IX, ce qui entraîne la succession de réactions enzymatiques et renforce la production de thrombine. Mais il existe une autre voie d'activation du facteur XI (et donc d'initiation de la coagulation) dont l'importance est mineure comparée à l'initiation par le facteur tissulaire. Elle est la conséquence du contact de protéines plasmatiques avec le sous-endothélium, faisant intervenir les protéines dites de la phase contact: le facteur XII et la prékallikréine qui sont des zymogènes de sérine protéases, et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) qui joue le rôle de cofacteur

[44]. La prékallikréine et le facteur XI circulent dans le sang liés au KHPM. En cas de lésion de l'endothélium, le facteur XII et le KHPM (et par son intermédiaire, la prékallikréine et le facteur XI) se fixent au sous-endothélium. La prékallikréine est alors transformée en kallikréine par une protéase de la paroi vasculaire. La kallikréine active à son tour le facteur XII qui lui-même active le facteur XI (figure 13). Le facteur XIIa amplifie le processus en activant de façon rétroactive la prékallikréine. Le rôle de cette voie d'activation (appelée voie endogène) dans la coagulation est mineur, et les déficits même sévères en facteur XII, prékallikréine ou KHPM, n'entraînent pas d'augmentation du risque hémorragique [33].

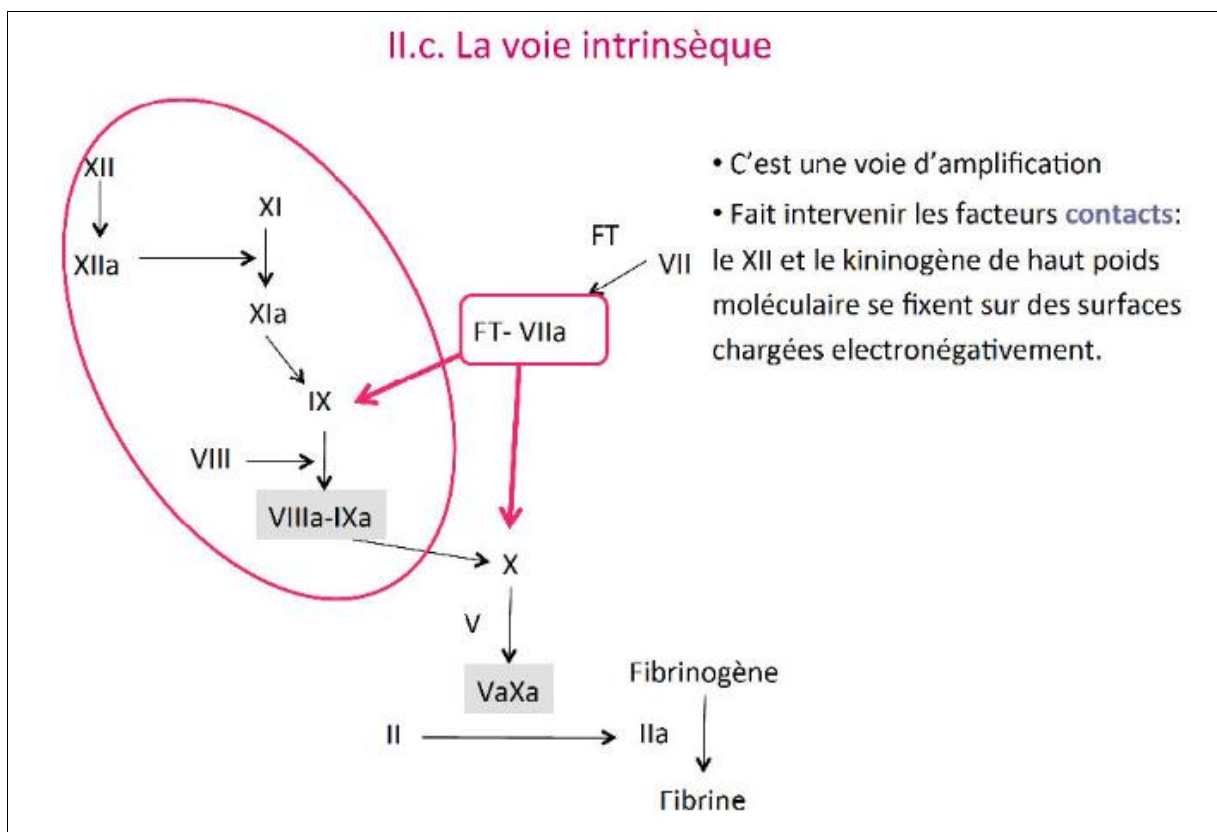


Figure 13: Représentation schématique de la voie endogène de la coagulation [38]

2.3. Formation de la thrombine et amplification du processus

Les facteurs IXa et Xa activent leurs substrats respectifs (facteurs X et II) à la surface des membranes des plaquettes activées. Au terme de cet enchaînement de réactions, les premières molécules de thrombine sont formées. La thrombine amplifie immédiatement sa propre formation.

– Elle va stimuler les plaquettes qui passent à proximité en se fixant sur son récepteur et en le clivant [45]. Elle permet ainsi le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes et l'accroissement du thrombus plaquettaire pour une exposition plus grande d'aminophospholipides membranaires, c'est-à-dire de surfaces catalytiques.

– Elle active les cofacteurs VIII et V [46], [47] leur permettant de remplir leur fonction ; le facteur VIIIa vient accélérer l'activation du facteur X par le facteur IXa ; le facteur Va vient accélérer l'activation du facteur II par le facteur Xa.

– Elle est aussi capable d'activer le facteur XI (phénomène lent), renforçant les réactions qui mènent à sa propre production.

– La thrombine peut aussi activer d'autres types cellulaires que les plaquettes, en particulier les leucocytes et les cellules vasculaires. Elle participe ainsi aux événements qui suivent une lésion vasculaire : réaction inflammatoire, remodelage vasculaire et cicatrisation.

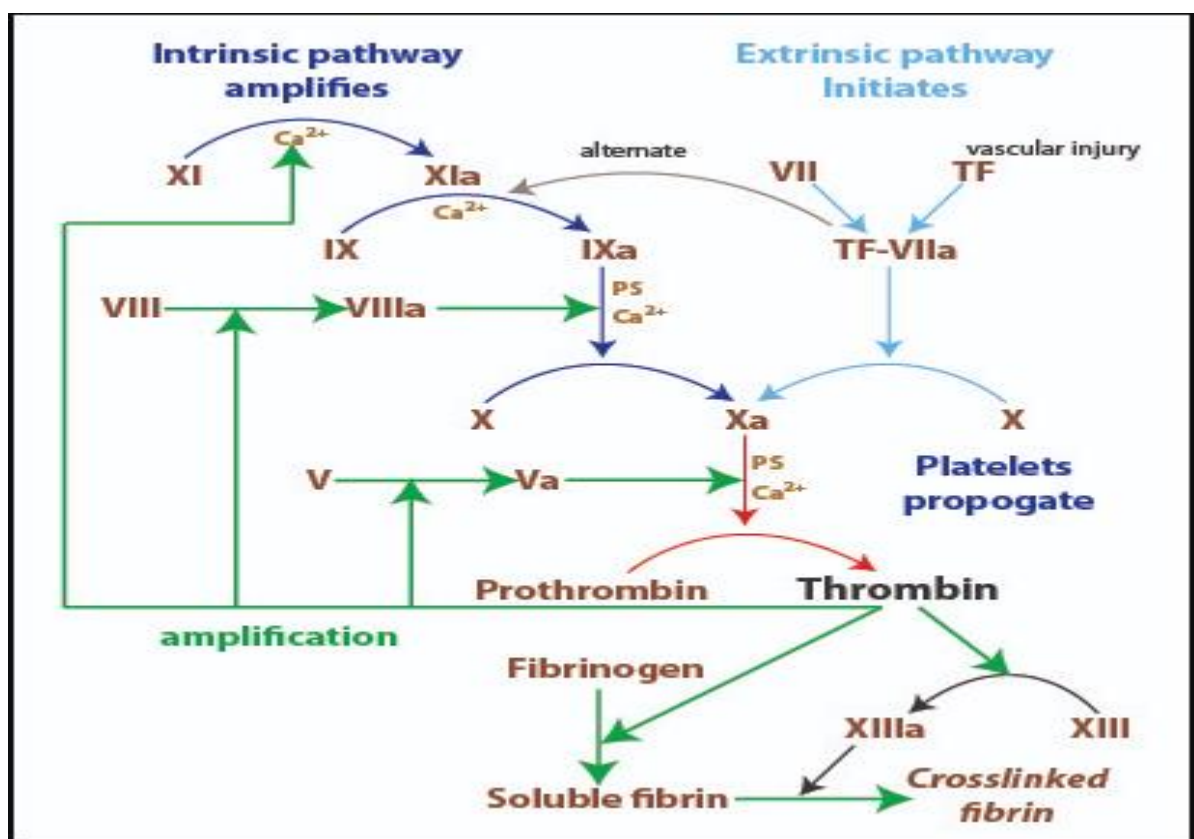


Figure 14: Représentation schématique du processus d'amplification par la thrombine [38]

2.4. La fibrinoformation

Lorsque la concentration en thrombine atteint un certain seuil, la thrombine transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La fibrine forme une solide enveloppe autour de l'agrégat de plaquettes pour réaliser le caillot. Cette transformation s'effectue en 3 étapes :

- La protéolyse du fibrinogène par la thrombine,
- La polymérisation des monomères de fibrine[48].
- La stabilisation de la fibrine par le F XIIIa activé par la thrombine [34].

3. Régulation de la coagulation

Les différents systèmes de régulation de la coagulation ont pour but de protéger l'organisme contre les phénomènes d'extension de la coagulation à distance de la brèche vasculaire. On connaît trois systèmes inhibiteurs.

3.1. L'antithrombine

L'antithrombine inhibe principalement le facteur IIa, mais aussi les facteurs Xa, IXa, et XIa. Son activité anticoagulante est augmentée de façon importante par l'héparine. [39], [46]. Les déficits en antithrombine sont des maladies sévères responsables de thromboses à répétition.

3.2. Le système protéine C / protéine S

La protéine C circule sous forme inactive. Elle peut être activée par la thrombine à condition que cette dernière soit fixée sur un récepteur appelé la thrombomoduline [38]. La protéine C activée est un inhibiteur très puissant des cofacteurs Va et VIIIa [49], [50].

Il existe des déficits en protéine C et S exposant les sujets atteints à un risque de thrombose.

3.3. Le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

La voie du facteur tissulaire est régulée par un inhibiteur plasmatique produit par la cellule endothéliale, le TFPI (figure 15). Le rôle du TFPI devient important après la génération de faibles quantités de facteur Xa sur lequel se fixe le TFPI. Il se forme un complexe quaternaire Xa-TFPI-VIIIa-facteur tissulaire. Le complexe VIIIa-facteur tissulaire est inhibé, bloquant ainsi la production de Xa et de IXa [42].

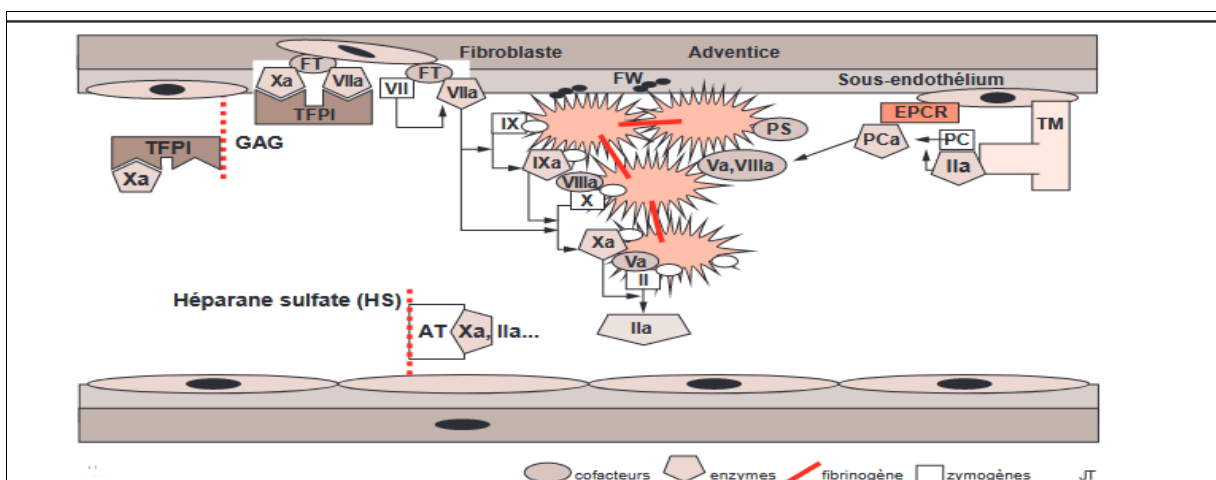


Figure 15: Représentation schématique de la régulation de la coagulation [23]

3.4. Autres inhibiteurs de sérine protéases :

D'autres serpines comme l' α 1-antitrypsine et le C1-inhibiteur sont capables d'inhiber certaines des enzymes de la coagulation, mais leur rôle *in vivo* est peu important. L' α 2-macroglobuline (α 2M), qui n'est pas une serpine, forme un complexe avec les endopeptidases de toutes les classes connues, en particulier la thrombine et la kallikréine, change de conformation et inactive l'enzyme. Elle intervient pour environ 25 % dans l'inhibition de la thrombine [51].

La coagulation est donc la conséquence d'un ensemble de réactions complexes d'activation et d'inhibition dont l'équilibre harmonieux est nécessaire au bon déroulement de l'hémostase, c'est-à-dire à l'absence d'accident hémorragique ou thrombotique. L'amplification des réactions assure une coagulation rapide et la focalisation à la surface des plaquettes activées évite leur dissémination. Par ailleurs, les trois systèmes inhibiteurs puissants empêchent l'emballement de ce processus source d'hypercoagulation (annexe 1).

C. La Fibrinolyse :

La fibrinolyse est un processus physiologique qui aboutit à la dégradation du caillot de fibrine formé lors de la coagulation afin de dissoudre la thrombose et éviter une coagulation excessive. Il y a alors formation de produits de dégradation de la fibrine, solubles en milieu aqueux et qui sont donc emportés par le flux sanguin [52].

Elle fait intervenir le plasminogène, synthétisé par le foie, et circulant sous forme inactive dans le plasma. Il sera activé par l'intermédiaire d'activateurs par clivage d'une liaison entre acides aminés pour devenir la plasmine (figure16), une enzyme protéolytique très puissante capable de détruire :

- Le caillot de fibrine en D-Dimères [35]
- Le fibrinogène dont les produits de dégradations associés à ceux de la fibrine sont appelés PDF.
- Des facteurs de la coagulation tels que les facteurs V, VIII, et X.

Ce phénomène doit rester localisé et la circulation de plasmine doit être régulée pour maintenir un équilibre physiologique [53].

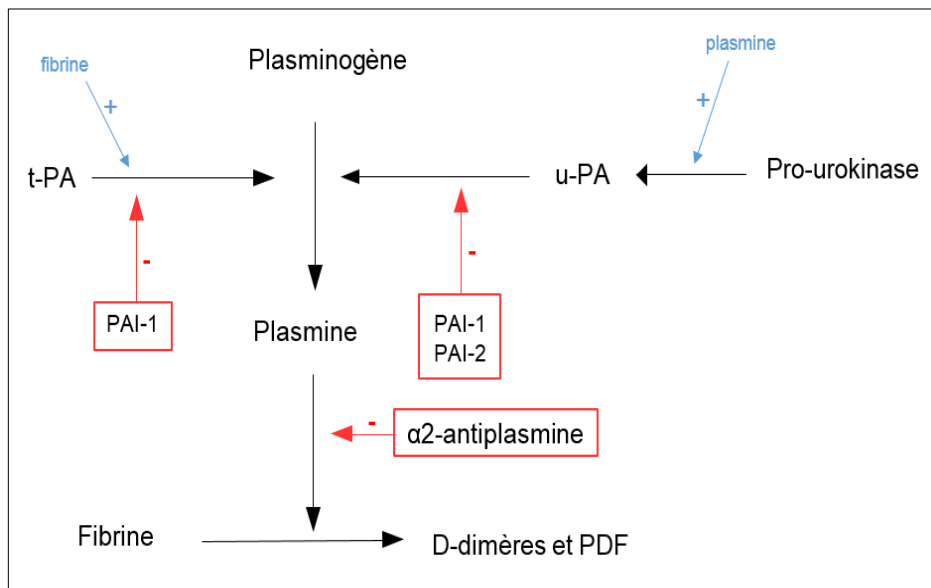


Figure 16: Schématisation de la fibrinolyse [53]



II. Les Anticoagulants Oraux Directs

**Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs**

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra

II. Les Anticoagulants Oraux Directs

A. Généralités sur les anticoagulants

Il s'agit de substances pouvant interférer avec les processus physiologiques de la coagulation selon un ou plusieurs mécanismes plus ou moins associés (retard dans la formation de la thrombine, réduction des quantités de thrombine formée ou inhibition de thrombine). Indispensables dans de nombreuses situations cliniques, afin de prévenir la formation de caillot.

B. Histoire des anticoagulants : à la recherche de la molécule idéale

L'histoire des anticoagulants a débuté dès la fin des années trente. C'est en 1935 que l'administration parentérale des héparines s'est développée, suivie, peu après, par la découverte de la dicoumarine, premier anticoagulant par voie orale. Malgré les nombreuses recherches effectuées par l'industrie pharmaceutique, ces deux classes thérapeutiques (héparines et antivitamines K) sont restées pendant plus de soixante ans les seuls anticoagulants efficaces [54].

Après une longue période dominée par l'héparine et les AVK, les dernières années ont vu l'éclosion de nombreux nouveaux anticoagulants, essentiellement synthétiques. Si ces derniers tiennent leurs promesses, la classe thérapeutique des anticoagulants devrait s'enrichir et se diversifier très nettement et permettre une plus grande individualisation de nos prescriptions. Le développement des molécules les plus récentes s'est toutefois trouvé confronté à l'amélioration constante du maniement de l'héparine et des AVK, qui obtiennent des résultats difficiles à surpasser dans les essais thérapeutiques ; d'où la multiplication des essais de non-infériorité dans la littérature récente. Les nouvelles molécules visaient essentiellement à simplifier le traitement sans forcément chercher une amélioration des résultats en termes de récurrences thromboemboliques et de saignements [55].

Les nouvelles molécules orales en développement partagent avec les héparines leur action rapide par inhibition des facteurs de coagulation activés, mais contrairement aux précédentes, elles sont administrées par voie orale et agissent par inhibition sélective et directe du facteur IIa ou du facteur Xa [56], [57]. Contrairement aux AVK, elles sont administrées à une posologie fixe qui n'est pas ultérieurement adaptée à un éventuel test biologique. Elles ont également peu ou pas d'interaction avec l'alimentation et beaucoup moins d'interaction médicamenteuse que les AVK. Les molécules en cours de développement avancé ont des propriétés pharmacocinétiques distinctes ce qui permettra vraisemblablement un traitement plus individualisé, mais dont le choix nécessitera probablement une certaine expertise [58].

C. Les différentes catégories d'anticoagulants :

Les traitements anticoagulants comprennent des médicaments injectables, les héparines et leurs dérivés, ainsi que des médicaments administrables par voie orale, les antagonistes de la vitamine K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD)

1. Les anticoagulants oraux directs (AOD)

1.1. Développement et Historique

Les AVK utilisés jusqu'à maintenant présentent un risque élevé d'iatrogénie médicamenteuse, ce qui a justifié le développement et la mise au point par l'industrie pharmaceutique et les chercheurs de nouveaux anticoagulants, dites « idéales », utilisables en traitement au long cours ambulatoire.

Ces nouvelles molécules, sensées remplacer les AVK dans certaines situations, devraient donc présenter un profil pharmacologique différent et innovant. L'objectif était d'obtenir des molécules à demi-vie courte ou moyenne, permettant une réversibilité rapide en cas de surdosage ou d'opération chirurgicale programmée ou non [59]. Celles-ci devaient également avoir un mécanisme d'action plus simple que les AVK, dont la pharmacodynamie complexe est à l'origine d'effets indésirables, ceci permettant de pouvoir prévoir leurs effets avec précision. Enfin, à la différence des AVK, l'absence d'éventuelle surveillance biologique permettait de simplifier la prise en charge du patient, le rendant plus compliant tout en permettant de réaliser des économies pour la collectivité.

Ainsi, deux nouvelles classes d'anticoagulants sont apparues :

- Les « gatrans », ou inhibiteurs directs de la thrombine (facteur IIa): Dabigatran ;
- Les « xabans », ou inhibiteurs directs du facteur Xa: Rivaroxaban, Apixaban et Edoxaban.

Regroupé sous le terme d'anticoagulants oraux directs (AOD) ou nouveaux anticoagulants oraux directs (NAOD).

Le premier représentant de cette nouvelle classe d'antithrombotique est le mélagatran, développé dans les années 1990. La formule du mélagatran a été mise au point en observant l'action de la thrombine sur la molécule de fibrinogène. Sa structure est voisine de la partie du fibrinogène reconnue par la thrombine. Le mélagatran est donc un leurre qui détourne la thrombine de son objectif naturel [60].

Initialement inactif par voie orale, le mélagatran a été modifié en ximélagatran, prodrogue active par voie orale. Les premières études conduites chez des volontaires sains puis chez des patients opérés pour prothèse totale de hanche ou du genou avaient donné des résultats encourageants [61]. Une AMM avait été octroyée en décembre 2003 pour les spécialités pharmaceutiques MELAGATRAN[®] (solution injectable 3 mg/0,3 ml) et EXANTA[®] (ximélagatran en comprimés pelliculés). Cependant, une toxicité hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques a été mise en évidence lors d'une étude clinique. Ainsi, le 14 Février 2006, le laboratoire a pris la décision de retirer du marché ces deux spécialités [62].

C'est dans ce contexte de recherche que les nouveaux anticoagulants oraux dabigatran (Pradaxa[®]), rivaroxaban (Xarelto[®]) et apixaban (Eliquis[®]) sont apparus [63].

Les premiers AOD à avoir obtenu leurs autorisations de commercialisation sont le Pradaxa[®] (dabigatran) et le Xarelto[®] (rivaroxaban) en 2008, puis ont suivi l'Eliquis[®] (apixaban) en 2011 [64], ensuite le Lixiana[®] (edoxaban) en Juillet 2015 [65]. Bien qu'il soit utilisé dans plusieurs pays d'Europe pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV, ainsi que pour le traitement et la prévention des récurrences de la TVP et de l'EP, l'edoxaban n'est à ce jour pas commercialisé en France.

1.2. Structure chimique, Mécanisme d'action et dosages disponibles

Contrairement aux AVK, les AOD inactivent de manière sélective un seul et unique facteur de la coagulation. Ils inhibent de façon directe, réversible et spécifique soit le facteur Xa soit le facteur IIa [66].

Ils interviennent donc au carrefour des deux voies de la coagulation (intrinsèque et extrinsèque) permettant ainsi un blocage complet de la cascade de la coagulation (figure17)

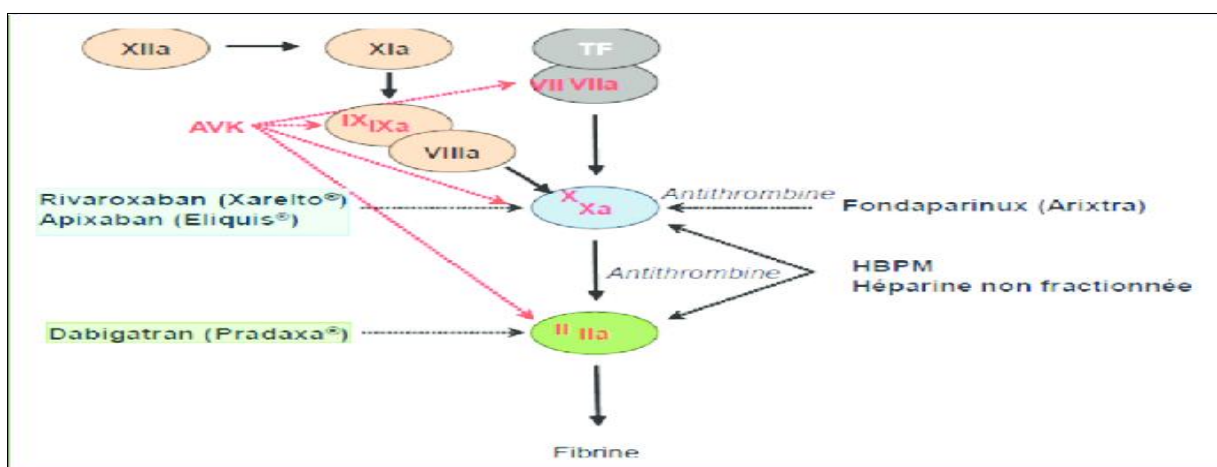
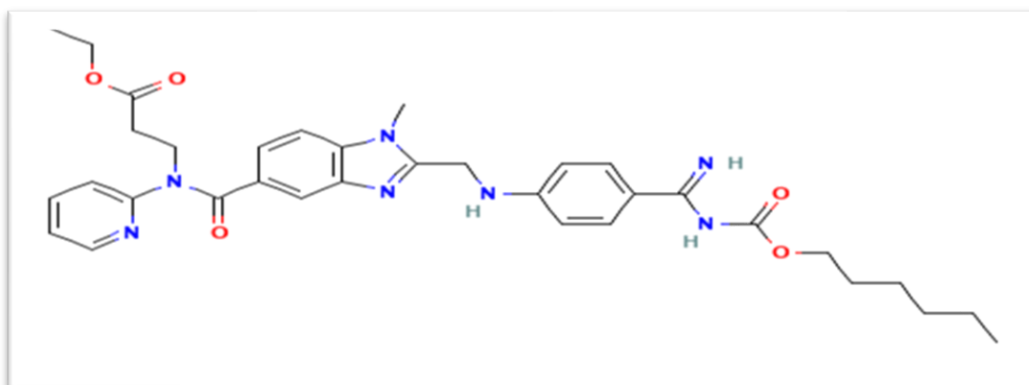


Figure 17: Mécanisme d'action des anticoagulants oraux directs de la thrombine [66]

1.2.1. Dabigatran étexilate :

- Structure chimique

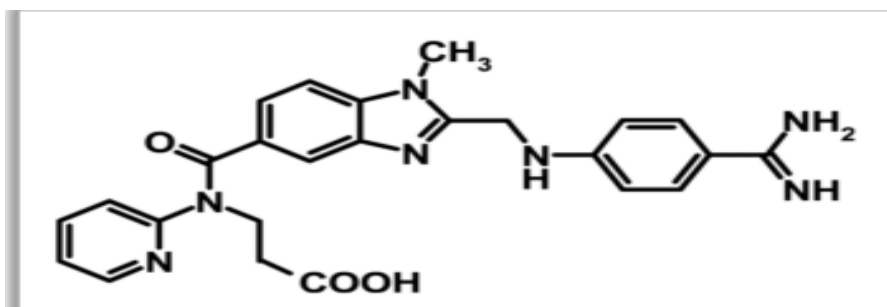
Il s'agit d'une molécule non peptidique de petite taille, poids moléculaire de 627,75 Da et d'origine synthétique (Figure 18) [67].



Le Pradaxa® associe une molécule de dabigatran etexilate, et un sel, le méthanesulfonate (ou mésylate). La formule chimique est la suivante : C₃₅H₄₅N₇O₈. Le dabigatran etexilate constitue la prodrogue du dabigatran

Figure 18: Représentation chimique du Dabigatran étexilate (forme inactif) [68]

Après absorption digestive, le dabigatran etexilate est métabolisé en dabigatran (principe actif in vivo) (Figure19)[69], [70]. Son poids moléculaire est alors de 471,5 Da.



Le dabigatran est obtenu après absorption intestinale et hydrolyse par une estérase du dabigatran etexilate ingéré par voie orale. Sa formule est la suivante: C₂₅H₂₅N₇O₃

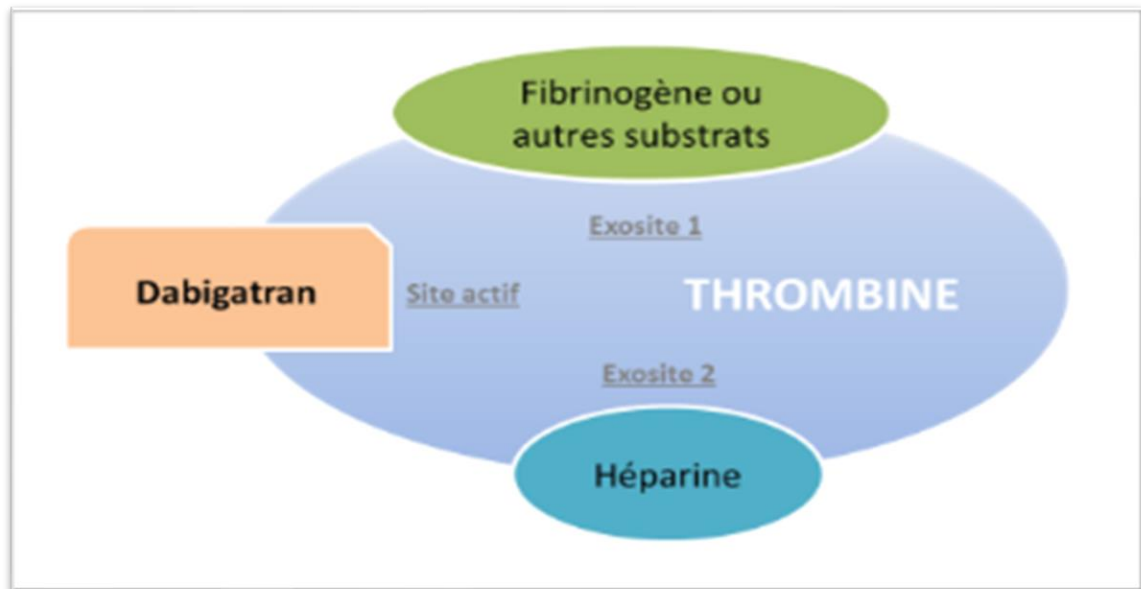
Figure 19: Représentation chimique du Dabigatran (principe actif)[68]

- Dosages disponibles

Il se présente sous forme d'une gélule et existe en trois dosages : 75, 110 et 150 mg.

- Mécanisme d'action :

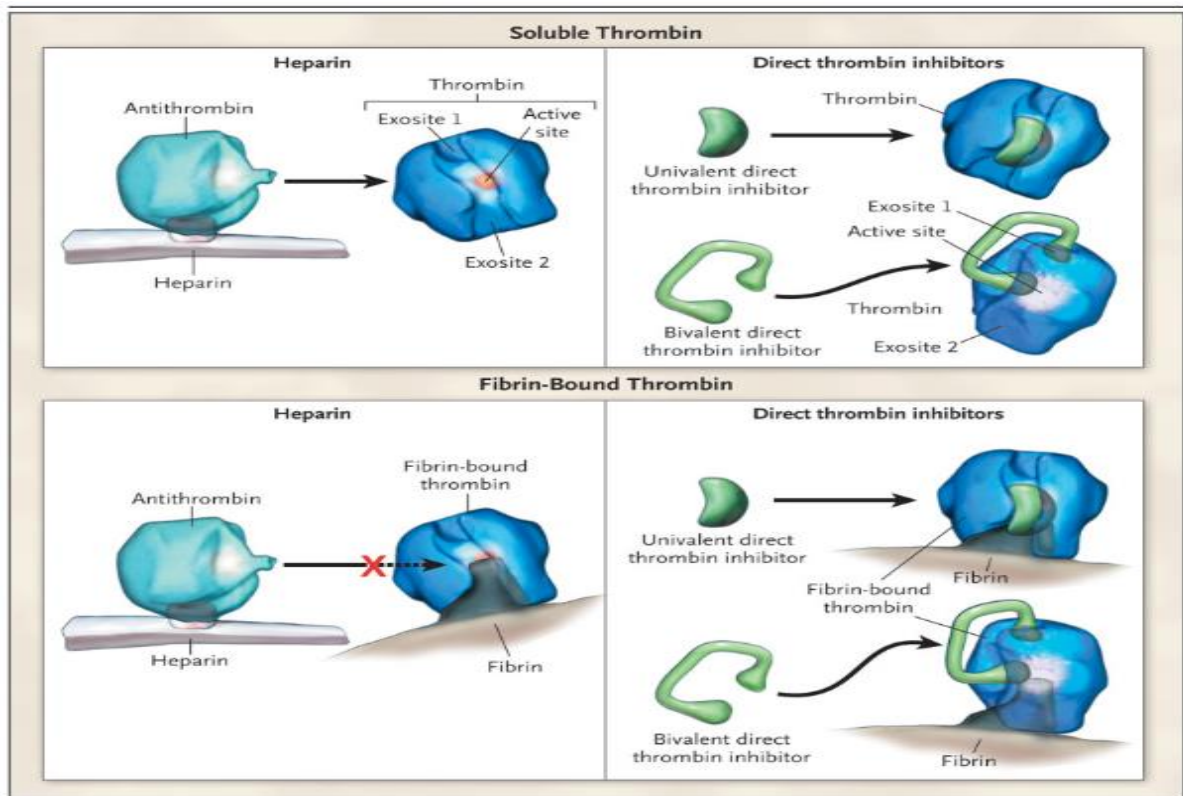
Le dabigatran inhibe directement, de manière indépendante de la présence d'antithrombine, et spécifiquement le site actif de la thrombine (Figure 20). Il appartient donc à la classe thérapeutique des Direct Thrombin Inhibitors (DTIs) [71].



La thrombine présente 3 domaines de liaison: un site actif et deux exosites. L'exosite 1, situé à proximité du site actif, accueille le fibrinogène. L'exosite 2 est le domaine de fixation à l'héparine. Le dabigatran est capable d'inhiber la thrombine via une fixation compétitive, directe et spécifique de son site actif. En l'absence d'inhibiteurs, la thrombine active l'agrégation plaquettaire, le fibrinogène en fibrine, et les facteurs V, VIII, XI et XIII.

Figure 20: Représentation schématique des 3 sites d'interaction de la thrombine avec ses inhibiteurs et ses substrats [72]

Contrairement au complexe antithrombine-héparine qui agit uniquement sur la thrombine libre, le dabigatran est capable de fixer et inhiber à la fois la thrombine libre et la thrombine liée au caillot de fibrine (Figure 21)[73] [71], [74].



La thrombine présente 3 domaines de liaison: un site actif et deux exosites. L'exosite 1, situé à proximité du site actif, accueille le fibrinogène. L'exosite 2 est le domaine de fixation à l'héparine. L'antithrombine et le dabigatran présentent une affinité pour le site actif. La thrombine libre peut être inhibée par la formation d'un complexe ternaire antithrombine-héparine-thrombine ou par la fixation directe du dabigatran sur le site actif. La thrombine liée au caillot est « protégée » de l'inhibition médiée par le complexe antithrombine-héparine. Au contraire, le dabigatran, du fait de sa petite taille et de son mécanisme d'action, est capable de se fixer et d'inhiber le site actif de la thrombine liée au caillot de fibrine.

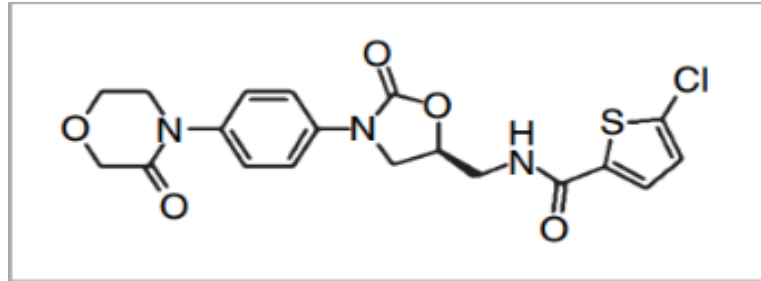
Figure 21: Mécanisme d'action du Dabigatran comparé à celui des héparines [71]

L'inhibition directe de la thrombine est réalisée par l'interaction ionique entre l'acide aminé aspartate « Asp 189 » situé sur le site actif de la thrombine et un groupe fonctionnel fortement basique du dabigatran [75]. L'inhibition compétitive et réversible de la thrombine réalisée par le dabigatran est secondaire à sa fixation sur un seul site de la thrombine. Le dabigatran est par conséquent qualifié de DTIs « univalent » (ou monovalent) [71]. L'inhibition de l'activité de la thrombine diminue la formation de synthèse, réduit la génération de thrombine et pourrait limiter l'agrégation plaquettaire [74], [76], [77].

1.2.2. Rivaroxaban

- Structure chimique

Le rivaroxaban est une molécule non peptidique, de petite taille (poids moléculaire de 456 Da) et d'origine synthétique (Figure 22)[78].



La formule chimique du rivaroxaban est 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophene-2-carboxamide).

Figure 22: Représentation schématique du Rivaroxaban [79]

- Dosages disponibles

le rivaroxaban se présente sous forme de comprimés et existe en trois dosages: 10, 15 et 20 mg et même 2.5 mg.

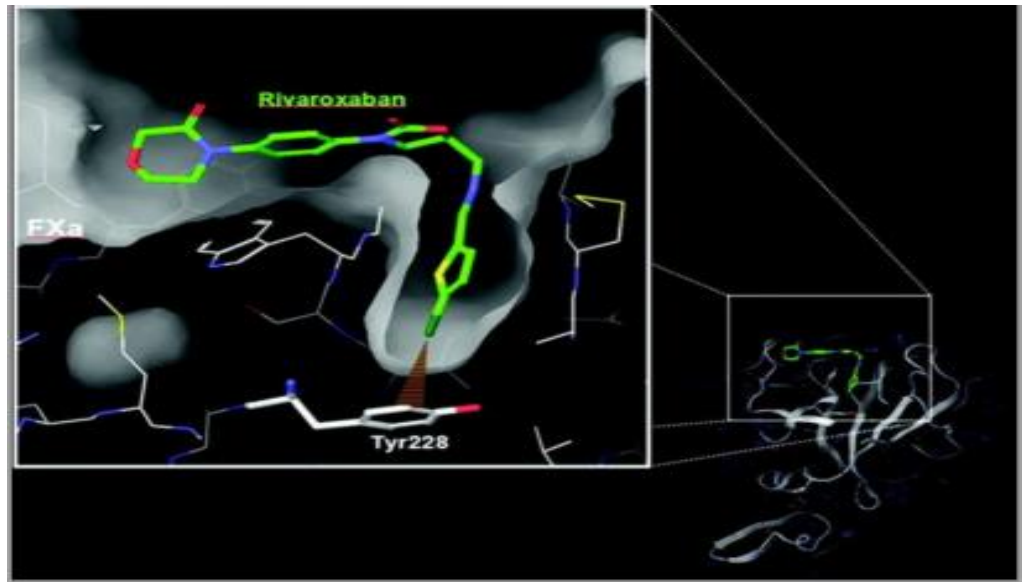
- mode d'action

Contrairement au dabigatran etexilate qui est une prodrogue et qui nécessite une hydrolyse *in vivo* pour être actif, le rivaroxaban se présente directement sous forme de principe actif et ne nécessite pas de métabolisme.

Le rivaroxaban est un inhibiteur puissant, rapide, direct et spécifique du facteur Xa (FXa) libre ou lié au sein du complexe prothrombinase (FXa lié aux phospholipides anioniques par une liaison calcium-dépendante et associé à son cofacteur V activé) [80]. Il présente une très forte affinité pour le subsite S1 du FXa (figure23) [81].

Situé en amont de la thrombine, à la convergence des voies d'activation intrinsèque et extrinsèque, le FXa est le principal facteur d'amplification de la coagulation: une seule molécule de FXa déclenche la formation d'environ 1000 molécules de thrombine [76], [80]. Le FXa est une cible d'autant plus séduisante que son rôle est essentiellement limité à la cascade de coagulation : ses seules fonctions connues sont de promouvoir la coagulation et l'inflammation. Ainsi, cibler directement le FXa permet d'inhiber la génération de la thrombine tout en préservant l'activité de la faible quantité de thrombine circulante. Le petit poids moléculaire du rivaroxaban lui permet une interaction inhibitrice efficace et complète du FXa

sur la génération de thrombine (par comparaison aux antithrombotiques indirects de plus grande taille) (Figure23)[82].



Le rivaroxaban présente une forte affinité pour la tyrosine 228 (Tyr228) exposée au niveau du site actif du facteur X activé (FXa), induisant l'inhibition direct et compétitive de son activité.

Figure 23: Interaction entre le rivaroxaban et la tyrosine 228 exposée au niveau du site actif du facteur X activé [80]

Le rivaroxaban possède deux groupements chimiques indispensables à son activité, le groupement morpholinone et le groupement chlorthiophène, qui se fixent au niveau du site actif du FXa et inhibent son activité catalytique (figure24) [80].

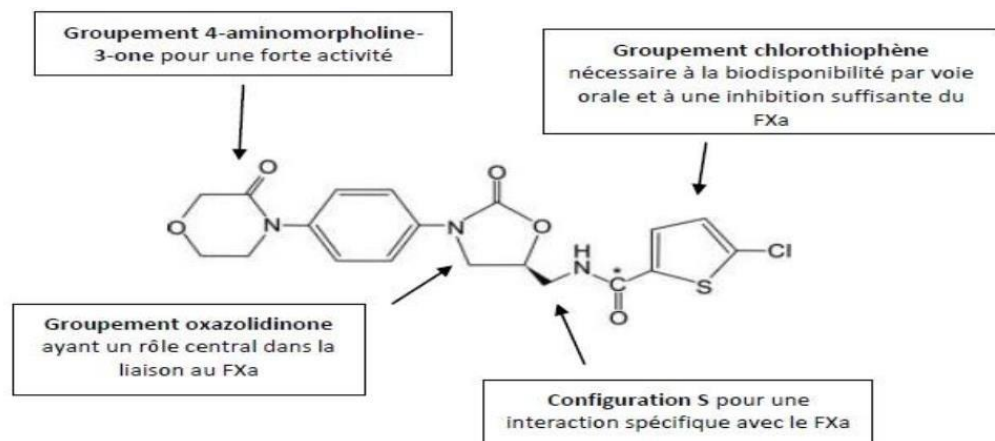


Figure 24: Les groupes chimiques actifs du rivaroxaban et relation structure-activité [80]

1.2.3. L'apixaban :

- Structure chimique :

C'est un pyrazole bicyclique neutre structurellement nouveau avec un poids moléculaire de 459,5 g/mol. Cette molécule est dérivée du razaxaban (une aminobenzisoxazole qui lie le site actif du FXa avec une grande affinité) (figure 25) [83].

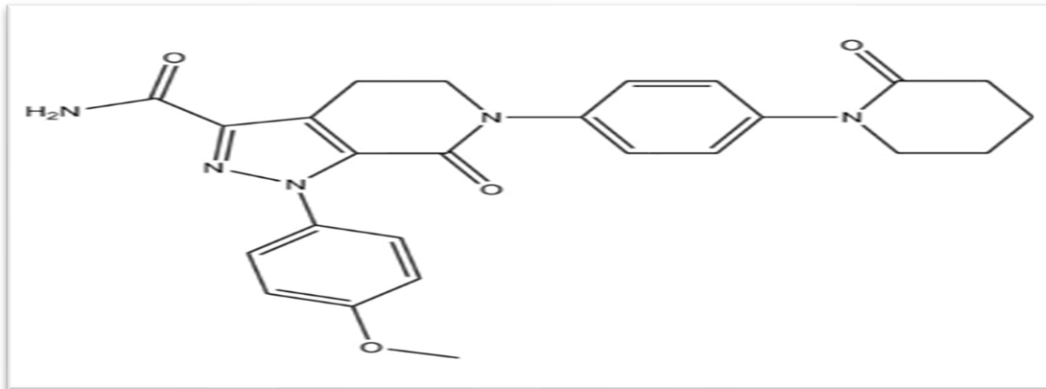


Figure 25: Représentation chimique de la molécule d'apixaban [83]

- Dosages disponibles :

L'apixaban se présente également en comprimés et existe en deux posologies : 2.5 et 5 mg.

- Mode d'action :

L'apixaban est un inhibiteur puissant, direct, oral, réversible et hautement sélectif du FXa. Il ne nécessite pas d'antithrombine III pour son activité antithrombotique. L'apixaban inhibe le FXa libre et lié au caillot, ainsi que l'activité de la prothrombinase, ce qui inhibe la croissance du caillot [80], [84]. En inhibant le FXa, l'apixaban diminue la génération de thrombine et le développement de thrombus. Il n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine [83].

1.2.4. L'edoxaban

- Structure chimique :

L'edoxaban est un amide d'acide monocarboxylique (figure26), de 548.1 g/mol.

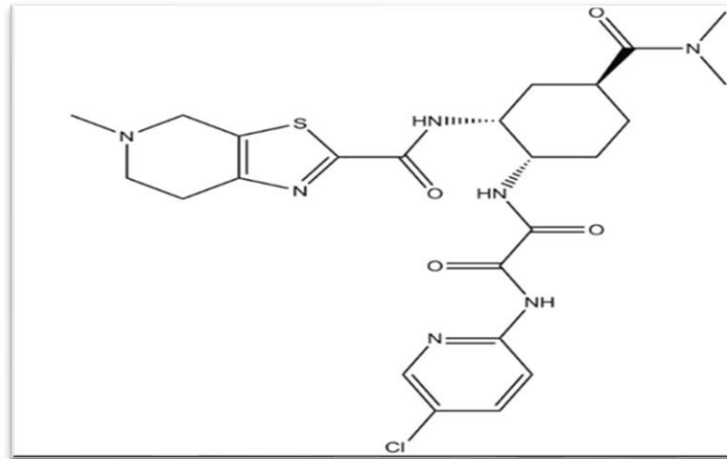


Figure 26: Représentation chimique de la molécule d'Edoxaban [85]

- Dosages disponibles

Il se présente également en comprimés et existe en trois posologies : 15, 30 et 60 mg

- Mécanisme d'action :

L'edoxaban est un inhibiteur direct et réversible, hautement sélectif, du facteur Xa. Il inhibe le facteur Xa libre et interrompt l'activité de la prothrombinase [85].

1.3. Propriétés pharmacocinétiques

1.3.1. Dabigatran :

a- Absorption

L'administration du dabigatran etexilate se fait par voie orale. Sa biodisponibilité est de seulement 3-7%. La concentration maximale est obtenue en 2 à 4 heures après l'ingestion du médicament.

Après absorption digestive, la prodrogue est rapidement hydrolysée par des estérases non spécifiques et ubiquitaires dans le plasma ou dans le foie en dabigatran actif. Il n'y a pas d'enzyme spécifique, telle que le cytochrome P450, nécessaire dans la conversion de la prodrogue dabigatran etexilate [86]. Néanmoins, on note que la P-glycoprotéine (P-gp) exprimée entre autres au pôle apical des entérocytes joue un rôle essentiel dans la concentration

de dabigatran (figure 27). Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire de 170 kDa constituée de deux polypeptides semblables fonctionnant comme une pompe ATP-dépendante.

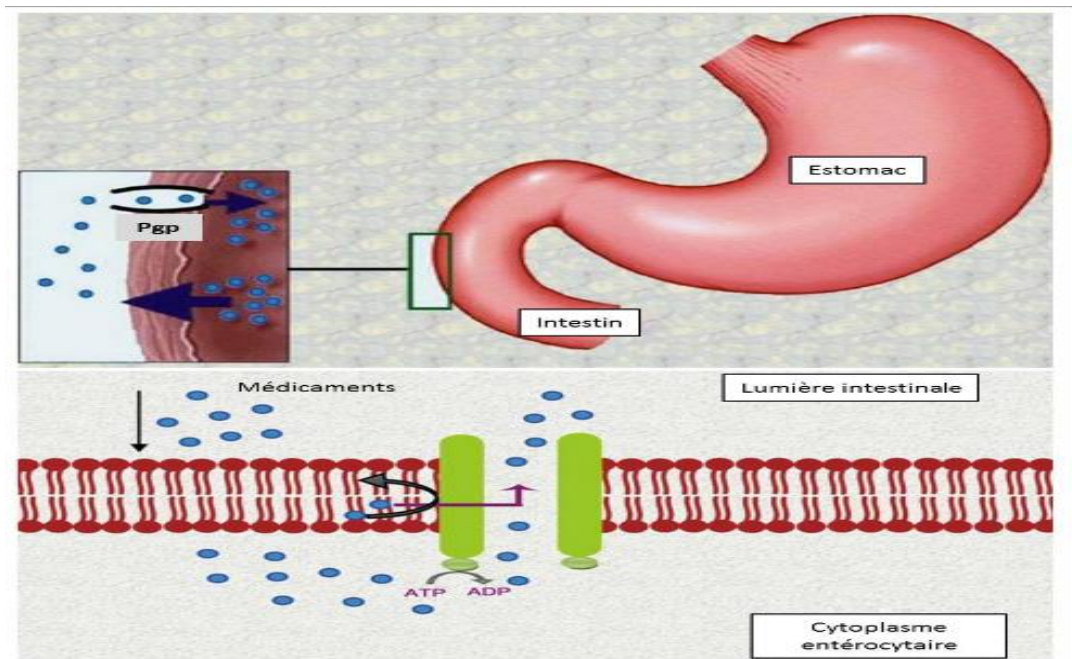
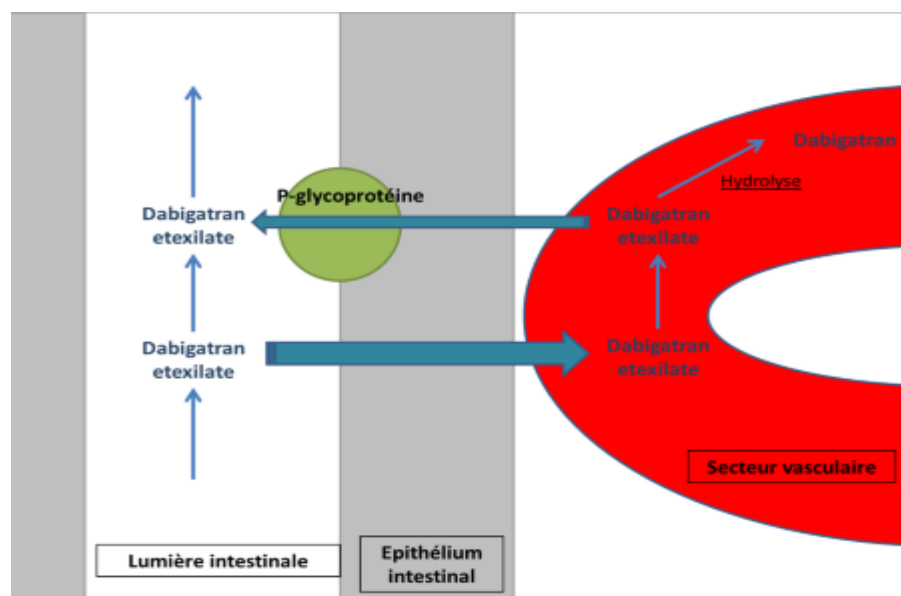


Figure 27: Efflux des médicaments par la P-glycoprotéine entérocytaire [86]

Au niveau du tractus digestif, elle diminue l'absorption des médicaments pris par voie orale puisqu'elle excrète dans la lumière intestinale certains principes actifs présents dans la circulation générale (Figure 28) dont le dabigatran etexilate [87].



Grâce à l'énergie induite en présence d'adénosine triphosphate, la P-gp entérocytaire est responsable d'un transport actif du dabigatran etexilate vers la lumière intestinale. Du fait de sa faible biodisponibilité orale, le dabigatran etexilate est particulièrement sensible aux variations d'activité de la P-gp intestinale. Une fois absorbée dans le secteur vasculaire, le dabigatran etexilate peut être hydrolysée par les estérases plasmiques en principe actif (dabigatran). Celui-ci ne constitue plus un substrat pour le récepteur P-gp.

Figure 28: Dabigatran etexilate: un substrat de la P-glycoprotéine [86]

b- Distribution

Le dabigatran a une faible liaison aux protéines plasmatiques : de l'ordre de 35% et un volume de distribution important (60 à 70 litres), supérieur au volume total d'eau corporelle. Cela signifie que la molécule a une distribution tissulaire [88].

c- Métabolisme et élimination

Chez le sujet sain, sa demi-vie plasmatique est de 7 à 9 heures après une prise unique, et de 12 à 17 heures après prise du médicament sur plusieurs jours successifs et n'est pas concentration dépendante [67]. La demi-vie du dabigatran s'allonge avec le degré d'insuffisance rénale pour atteindre 27-28 heures en moyenne chez l'insuffisant rénal sévère, avec de larges écarts entre les valeurs extrêmes témoignant d'une importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle.

Son élimination est principalement rénale (jusqu'à 80%) sous forme inchangée et active. Une altération de la fonction rénale peut se compliquer d'une augmentation des taux plasmatiques.

Le reste du dabigatran (20% du dabigatran absorbé) est conjugué avec de l'acide glucuronique pour former des acylglucuronides, qui sont excrétés de manière prédominante dans la bile avec une faible quantité dans les urines (figure 29). Ces composés sont pharmacologiquement actifs et présentent les mêmes propriétés que le dabigatran non conjugué [88]. L'insuffisance rénale, l'âge avancé, les faibles poids et le sexe féminin constituent les principaux facteurs qui augmentent la biodisponibilité du dabigatran[88].

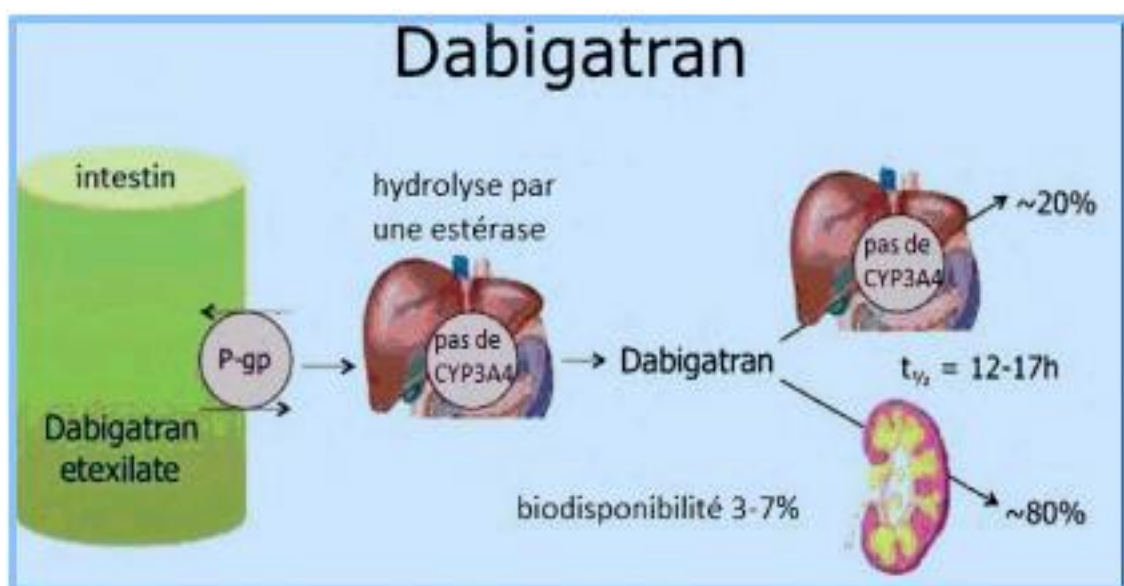


Figure 29: Métabolisme et élimination du Dabigatran [87]

1.3.2. Le rivaroxaban

a- Absorption

Le rivaroxaban est rapidement absorbé, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 4 heures après la prise du médicament. A la dose de 10 mg, le rivaroxaban possède une biodisponibilité élevée (de l'ordre de 80 à 100%)[89]. La biodisponibilité des comprimés de 15 et 20 mg est plus faible à jeun (autour de 60%). Mais lors de la prise concomitante d'aliments, l'absorption du rivaroxaban est améliorée et sa biodisponibilité est élevée. Les comprimés de 15 et 20 mg doivent donc être pris au cours des repas [87].

b- Distribution

Le rivaroxaban se lie fortement aux protéines plasmatiques : 92 à 95%. La liaison a essentiellement lieu avec l'albumine. Son volume de distribution est d'environ 50L.

c- Métabolisme

Les deux tiers de la dose absorbée subissent des réactions d'hydroxylation au niveau hépatique par les CYP 3A4 et 2J2 [90]. Aucun métabolite du rivaroxaban découvert aujourd'hui n'a d'activité pharmacologique. Le rivaroxaban est également un substrat des protéines de transport P-g-P et BCRP (Breast Cancer Resistance Protein: protéine de résistance au cancer du sein) [90].

d- Élimination

La demi-vie du rivaroxaban dépend de la fonction rénale et varie de 5 à 9 heures chez les sujets jeunes et de 11 à 13 h chez les personnes âgées. La moitié de la dose métabolisée est éliminée par voie rénale et l'autre partie par voie digestive. La fraction de dose non métabolisée est éliminée inchangée dans les urines par une sécrétion rénale active. La clairance totale de la molécule est de l'ordre de 10 L/h (figure 30) [87].

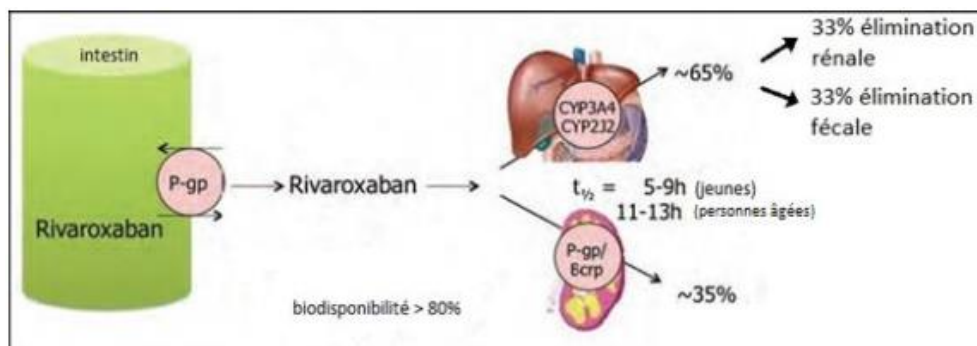


Figure 30: Schéma du métabolisme du Rivaroxaban [87]

1.3.3. Apixaban :

a- absorption

L'absorption intestinale de l'apixaban est rapide, avec une biodisponibilité de 50% pour des doses allant jusqu'à 10 mg. Les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues entre 3 et 4 heures après ingestion, indépendamment de l'ingestion simultanée d'aliments, avec des repas plus ou moins riche en lipides. Il peut donc être pris avant, pendant ou après les repas. La demi-vie de cette molécule est de 10 à 14h [91].

b- distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 87% et le volume de distribution est de 21 litres.

c- métabolisme

Concernant son métabolisme, les principaux sites de biotransformation sont une O-déméthylation et une hydroxylation du groupement 3-oxopipéridinyle [92]. Le principal CYP impliqué dans son métabolisme est le CYP3A4/5, bien que les CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2 y contribuent aussi de façon mineure [93]. Il n'a pas été observé de métabolites actifs circulants dans le plasma. L'apixaban est également connu pour être un substrat des protéines d'efflux, particulièrement la P-gp mais aussi BCRP (figure31)[94], [95].

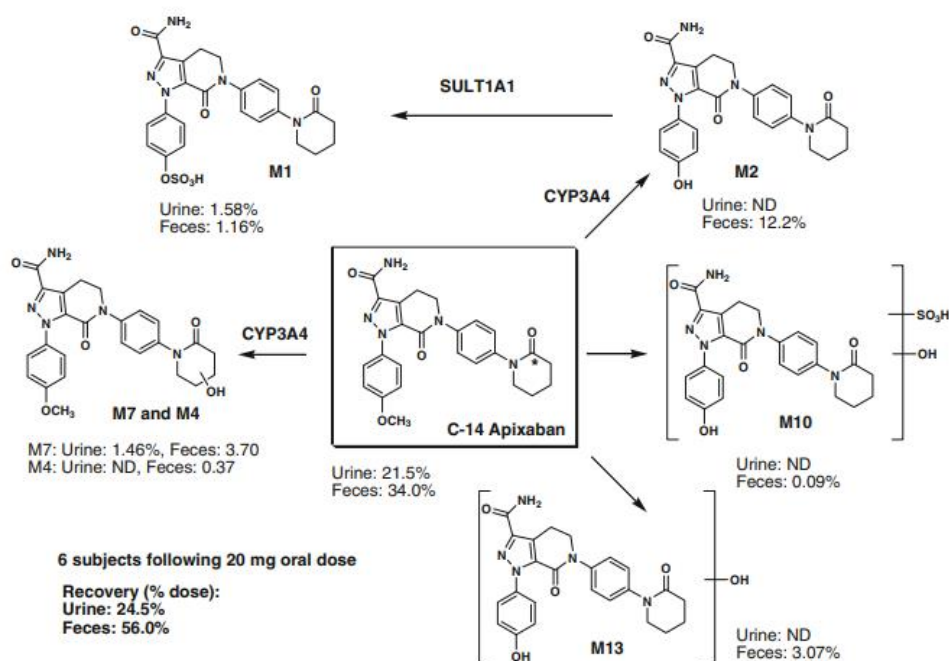


Figure 31: Voies de biotransformation de l'apixaban chez l'Homme [96]

d- Elimination :

L'élimination de l'apixaban implique de multiples voies. L'élimination de la dose administrée est de 25% sous forme de métabolites et 50% sous forme inchangée dans les selles [93]. L'excrétion rénale de l'apixaban sous forme inchangée concerne environ 27% de la clairance totale (environ 3,3L/h) et sa demi-vie est de 12 heures environ. Cette demi-vie autorise le schéma thérapeutique de 2 prises par jour (Figure 32).

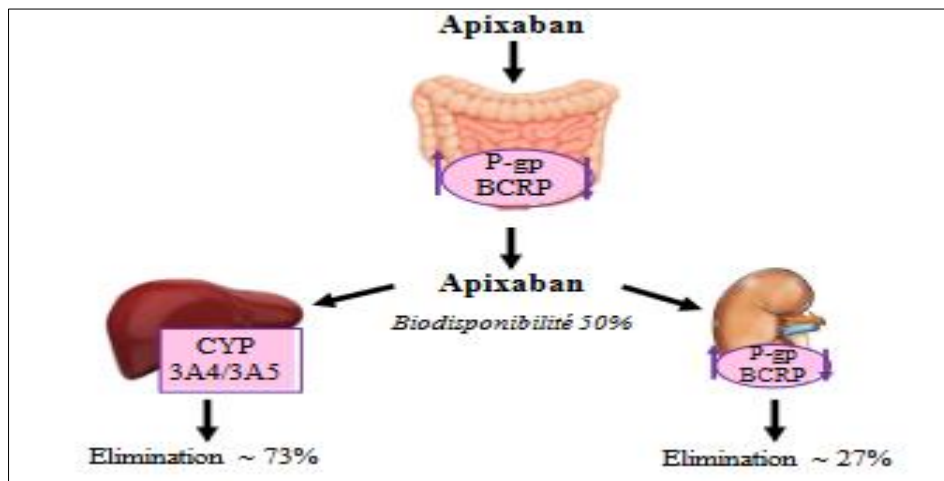


Figure 32: Représentation schématique de la pharmacocinétique de l'apixaban [97]

Il est à noter que l'apixaban n'est pas dialysable, du fait de sa forte fixation aux protéines plasmatiques [91].

1.3.4. L'edoxaban**a- Absorption**

L'edoxaban possède une biodisponibilité d'environ 62% par voie orale et est rapidement absorbé par l'intestin [63]. Son activité maximale est atteinte en 30-120 minutes après administration orale et sa demi-vie est voisine à celle du rivaroxaban (8-10h)[98].

b- Distribution

La forme inchangée est la forme prédominante dans le plasma et sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 55% in vitro [65].

c- Métabolisme

L'edoxaban possède trois métabolites actifs. Le métabolisme joue un rôle modeste dans l'élimination de l'edoxaban (inférieur à 25%), l'hydrolyse par la carboxylestérase 1 étant la voie

principale de métabolisation. Les réactions de conjugaison ou d'oxydation par les CYP3A4/5 participent de façon mineure à son métabolisme (moins de 10%) [65].

d- Elimination

Son élimination est rénale à (50%) et le reste dans les matières fécales. L'edoxaban est principalement éliminé sous forme inchangée par voie rénale, la clairance rénale représentant environ 50% de la clairance totale. L'excrétion biliaire et le métabolisme contribuent à l'élimination du reste de la dose (Figure 33). L'edoxaban est également pris en charge de manière équivalente par les transporteurs d'efflux P-gp et BCRP et son métabolite actif est un substrat du transporteur d'influx OATP1B1 [95], [99].

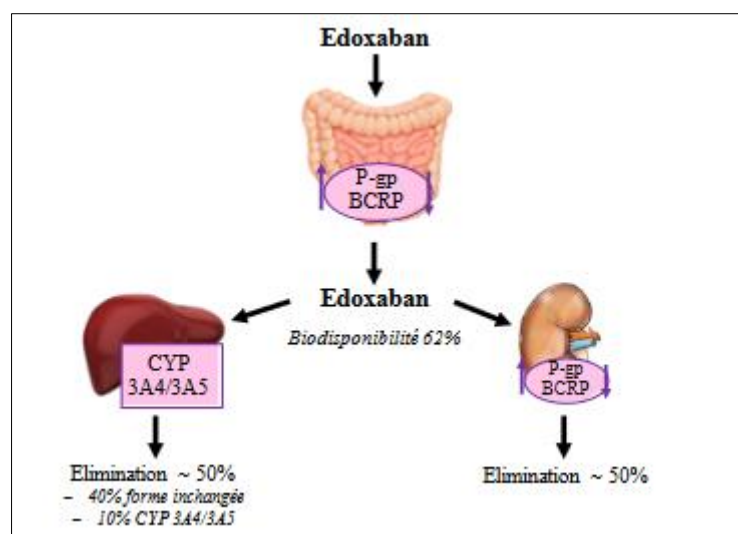


Figure 33: Représentation schématique de la pharmacocinétique de l'edoxaban [97]

Les principales caractéristiques pharmacologiques des AOD sont résumées dans l'annexe 2

2. Les autres anticoagulants

2.1. Les anticoagulants injectables : représentés essentiellement par les héparines

On distingue

- Deux grands groupes d'héparines,
 - Les héparines « non fractionnées », dites héparines standards.
 - Les héparines « fractionnées », dites de bas poids moléculaires.
- Les héparinoides
- Les autres anticoagulants injectables

Les HNF sont des chaînes polysaccharidiques de haut poids moléculaire, agissent en se liant à l'antithrombine III (AT) en augmentant son effet inhibiteur sur les facteurs de coagulation, essentiellement les facteurs IIa (thrombine) et Xa [100]. Elles existent sous deux formes sodique et calcique et s'administre uniquement par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Le contrôle de l'activité anticoagulante de l'héparine standard se fait à l'aide du test du temps de céphaline activé (TCA) corrélé à l'activité anti-Xa [101].

Les HBPM ont des poids moléculaires plus faibles que les HNF et ont une demi-vie plus longue [102], ce qui permet une administration moins fréquente en deux (énoxaparine: Lovenox®) voire une seule (tinzaparine: Innohep®) injections par jour [103].

Les HBPM provoquent moins d'hémorragies et de thrombopénies graves que l'héparine standard.

Les héparinoïdes, comme le danaparoïde (un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire extraits de la muqueuse intestinale de porc) et le fondaparinux (un pentasaccharide de synthèse), agissent également sur le facteur Xa [104], mais avec des mécanismes et des indications spécifiques [105]. Il existe d'autres anticoagulants injectables, la bivalirudine, dérivée de l'hirudine, est un inhibiteur direct de la thrombine utilisé en alternative aux héparines en cas de thrombocytémie induite par l'héparine [58]. L'argatroban, un inhibiteur de la thrombine dérivé de la L-arginine, est indiqué également en cas de thrombopénie induite par l'héparine de type II, avec une action indépendante de l'antithrombine (figure34)[106]. Ces anticoagulants injectables, offrent des avantages pharmacocinétiques mais nécessitent une administration parentérale.

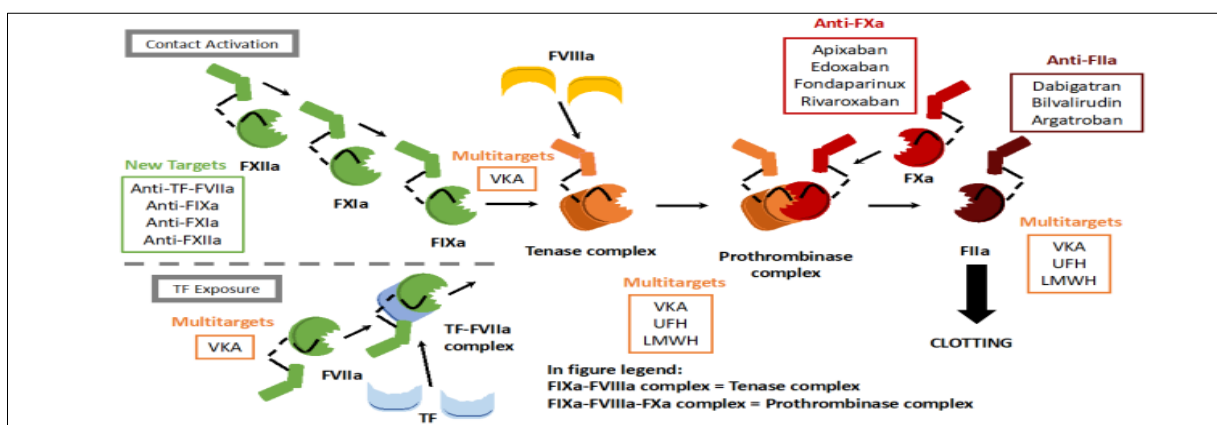


Figure 34: Les anticoagulants et leurs cibles dans la cascade de coagulation [58]

2.2. Les antivitamines K (AVK)

Depuis des lustres les AVK sont les anticoagulants oraux traditionnels, ils bloquent librement la cascade de la coagulation. Les antivitamines K (AVK) agissent en bloquant les vitamines K réductases du cycle d'oxydo-réduction de la vitamine K, empêchant ainsi la régénération de la vitamine K oxydée nécessaire à la carboxylation des résidus glutamiques des précurseurs des facteurs de coagulation (figure 35). Cette inhibition entraîne l'accumulation de précurseurs inactivables dans les hépatocytes. Les AVK réduisent progressivement les taux de différents facteurs de coagulation, avec des demi-vies variables, conduisant à un nouvel équilibre après environ une semaine.

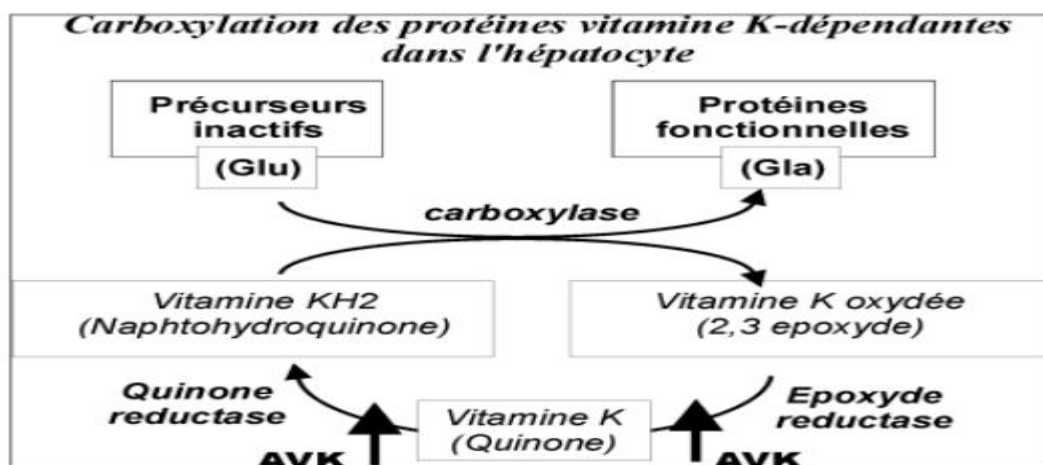


Figure 35: Mode d'action des AVK [33]

Actuellement, on a deux types d'antivitamines K, les dérivés de l'indanedione (la fluindione), et les dérivés coumariniques (l'acénocoumarol et la warfarine).

Les AVK ont deux grandes principales caractéristiques pharmacologiques. Ils ont d'une part, une durée d'action longue et d'autre part, une variabilité individuelle importante. Ils nécessitent donc une adaptation de la posologie de manière individuelle qui se base sur les résultats de l'INR [107]. De plus, les interactions alimentaires peuvent affecter l'efficacité des AVK, notamment avec des aliments riches en vitamine K tels que les légumes verts, les huiles végétales et les herbes [108]. Les interactions médicamenteuses sont nombreuses, nécessitant une surveillance étroite de l'INR et une connaissance approfondie des médicaments qui peuvent affecter le métabolisme des AVK [109]. La surveillance du traitement par AVK comprend à la fois des aspects cliniques et biologiques, avec un contrôle régulier de l'INR pour maintenir un équilibre optimal entre les risques thrombotiques et hémorragiques, tout en tenant compte de divers facteurs perturbateurs [110].



III. Les indications thérapeutiques des AOD

**Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs**

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra

III. Les indications thérapeutiques des AOD

Les AOD permettent de prévenir ou de traiter le thrombus, qu'ils soient d'origine cardiovasculaire ou veineuse. L'objectif principal est de prévenir les complications thromboemboliques. Bien étendu, ceci est contrebalancé avec le risque hémorragique que présente tout type d'anticoagulant.

A. Les différentes indications des anticoagulants

1. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

La thrombose veineuse profonde (TVP), appelée communément phlébite et sa complication l'embolie pulmonaire (EP) font parties des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV). Pathologies fréquentes et graves, dont l'incidence augmente avec l'âge des patients [111].

a- Physiopathologie

Une thrombose veineuse est un caillot de fibrine dans la circulation veineuse et peut se compliquer ou non d'une embolie pulmonaire [112]. Les thromboses veineuses localisées dans les membres inférieurs sont les plus fréquentes, même si elles peuvent survenir dans tous les territoires veineux. La formation des thromboses est préférentielle au niveau des zones de bas débit notamment dans les poches valvulaires où il y a accumulation de facteurs de coagulation activés, de plaquettes, leucocytes et globules rouges. L'occlusion de la veine par le thrombus favorise son extension rétrograde (figure 36).

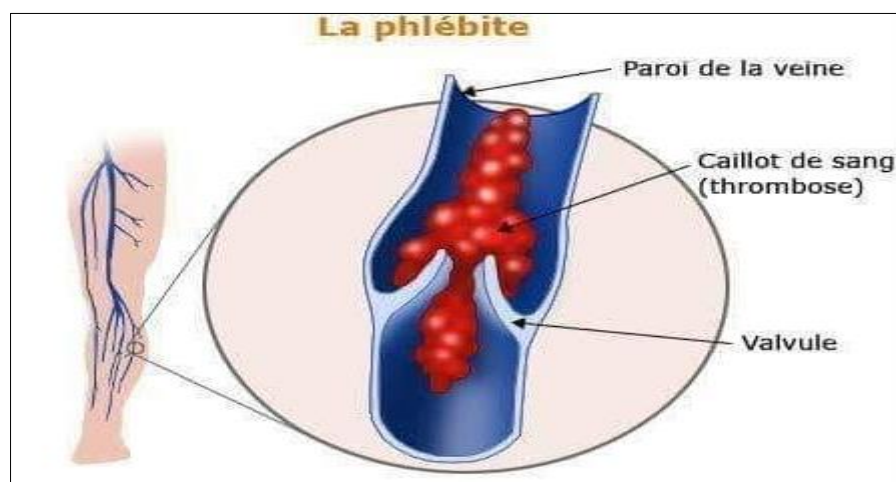


Figure 36: Schématisation de la thrombose veineuse [111]

Les facteurs favorisant l'apparition d'une thrombose veineuse profonde sont définis par la triade de Virchow : stase sanguine, lésion de la paroi du vaisseau, altération de l'équilibre de l'hémostase.

b- Données épidémiologiques

L'incidence annuelle de la MTEV est difficile à évaluer de manière précise.

Pathologie dont l'incidence augmente avec l'âge pour atteindre 1% par an au-delà de 75 ans.

Dans l'Union Européenne, on estime à environ 1,5 million le nombre d'évènements thromboemboliques se produisant chaque année. Parmi ce chiffre, il y a environ 680 000 cas de thrombose veineuse profonde et environ 430 000 cas d'embolie pulmonaire. La mortalité annuelle est de l'ordre de 50 000 cas [113].

c- Diagnostic

Le diagnostic de thrombose veineuse est évoqué devant une douleur à la palpation du mollet, une chaleur locale et un œdème [112]. Ces signes cliniques, non spécifiques, doivent être complétés par des examens complémentaires biologiques et d'imagerie médicale.

- Dosage des D-dimères : le dosage des D-dimères présente une très bonne valeur prédictive négative (95% à 98.7% selon les références): un résultat négatif permettra d'écarter de façon quasi certaine un diagnostic de thrombose veineuse. En revanche, un dosage positif ne permet pas d'affirmer le diagnostic car le taux de D-dimères peut augmenter de manière physiologique ou par d'autres pathologies (âge, grossesse, sepsis, pathologies associées) [114], [115].

- Echographie Doppler : cet examen sensible, spécifique et relativement simple permet de visualiser le thrombus ainsi que ses extensions possibles.

Pour évaluer la probabilité clinique d'une TVP, les médecins se basent sur le score de Wells (voir annexe3). Celui-ci regroupe dix items (signes cliniques ou facteurs favorisant). Si le score est de zéro, le risque est faible ; si le score est inférieur à 2, le risque est moyen. En revanche, si le score est supérieur à 3, la probabilité clinique est forte [116]

d- Etiologies des thromboses veineuses profondes

L'instauration d'une thrombose veineuse profonde est multifactorielle mais certaines situations cliniques sont plus à risques que d'autres :

- Facteurs de risques acquis : âge avancé, antécédents de thrombose, immobilisation (plâtre notamment), chirurgie orthopédique et gynécologique, grossesse, traitement par oestroprogestatifs, hémopathies malignes...

- Facteurs de risques constitutionnels (thrombophilies constitutionnelles) : Déficits en inhibiteurs de la coagulation, augmentation du facteur VIII.

e- Traitement curatif des thromboses

En présence d'une thrombose veineuse profonde, le traitement anticoagulant doit être mis en place le plus rapidement possible. Les deux classes (AVK et AOD) peuvent être utilisées [8].

2. Pose de prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG)

Le risque thromboembolique après une chirurgie orthopédique de la hanche ou du genou est décrit dans la littérature comme étant particulièrement important [117]. En effet, l'opération entraîne une réaction inflammatoire de la zone, ce qui provoque une diminution du retour veineux, et donc entraîne une stase veineuse. A cela se rajoute une immobilisation du membre.

Sans traitement préventif, on estime que l'incidence de survenue d'un événement thromboembolique chez le patient (détectable à l'échographie doppler avec ou sans signes cliniques) est comprise entre 50 et 60% [61], ce qui représente un risque très élevé. Afin d'éviter l'apparition d'une thrombose, des moyens mécaniques (bas de contention, kinésithérapie) et médicamenteux sont mis en place.

Ce risque justifie donc la mise en place d'un traitement prophylactique. Celui-ci sera instauré dès le réveil du patient et poursuivie pour une durée variable en fonction de la molécule et du type d'intervention. A titre d'exemple en cas de prescription d'AOD: le traitement sera poursuivi pendant 14 jours lors d'une PTG et pendant 35 jours lors d'une PTH [[118].

3. Cardiopathies emboligènes

3.1. La fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent surtout chez les personnes âgées ou présentant une cardiopathie. Elle est caractérisée par une contraction non coordonnée des cellules myocardiques auriculaires conduisant à une altération de la fonction de contraction avec une contraction rapide et irrégulière des ventricules [8], [119].

a- Données épidémiologiques

La prévalence de la fibrillation auriculaire augmente avec l'âge, inférieure à 1% pour les moins de 50 ans mais supérieure à 9% pour les plus de 80 ans [120]. C'est le trouble du rythme le plus fréquent chez les personnes âgées.

La FA est responsable principalement d'accidents thromboemboliques comprenant principalement des accidents vasculaires cérébraux avec une mortalité et morbidité très élevées à l'origine de nombreuses séquelles invalidantes. L'incidence annuelle des AVC est de l'ordre de 5%. A travers le monde, on considère que la fibrillation auriculaire est responsable d'environ 20% des AVC. 4,5 millions de personnes sont concernées en Europe, et 2,2 millions aux Etats-Unis [121].

b- Physiopathologie

En temps normal, l'influx nerveux permettant la contraction cardiaque débute au niveau des oreillettes, passe le nœud auriculo-ventriculaire et se propage vers l'apex du cœur, comme le montre le schéma de la figure 37. Cela permet la contraction des oreillettes dans un premier temps, puis la contraction des ventricules dans un second temps.

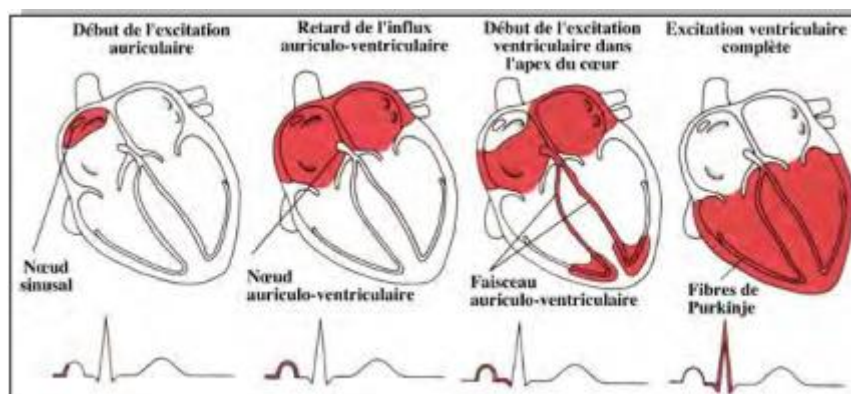


Figure 37: L'influx nerveux cardiaque AD [122]

Dans le cas d'une fibrillation auriculaire, les cellules myocardiques des oreillettes se dépolarisent de manière anarchique. Cela conduit à une activation électrique non coordonnée des cellules myocardiques auriculaires, provoquant une contraction auriculaire inefficace. En conséquence, l'influx nerveux qui arrive au niveau des ventricules provoque un rythme ventriculaire irrégulier, et le plus souvent rapide. Ce rythme cardiaque irrégulier va favoriser le risque d'apparition d'un thrombus. Ce phénomène peut être majoré si la cause initiale est une

cardiopathie de type atteinte valvulaire, car cela favorise la stase sanguine au niveau auriculaire [122].

Le thrombus prenant généralement naissance au niveau de l'oreillette gauche peut avoir de graves conséquences. En effet, ce thrombus va se déplacer dans la circulation sanguine avec un risque de thrombose au niveau des vaisseaux plus petits, comme les capillaires. Dans $\frac{3}{4}$ des cas, l'embolie est cérébrale (le thrombus vient du cœur gauche), provoquant un accident vasculaire cérébral (AVC). Cela provoque souvent de graves séquelles voire le décès du patient [123].

c- Traitement anticoagulant

La mise en place d'un traitement anticoagulant durant une FA est primordiale afin d'éviter les complications thromboemboliques. Les deux classes (AVK et AOD) peuvent être utilisées [124].

- Patients avec Fibrillation atriale éligible pour une prescription d'AOD

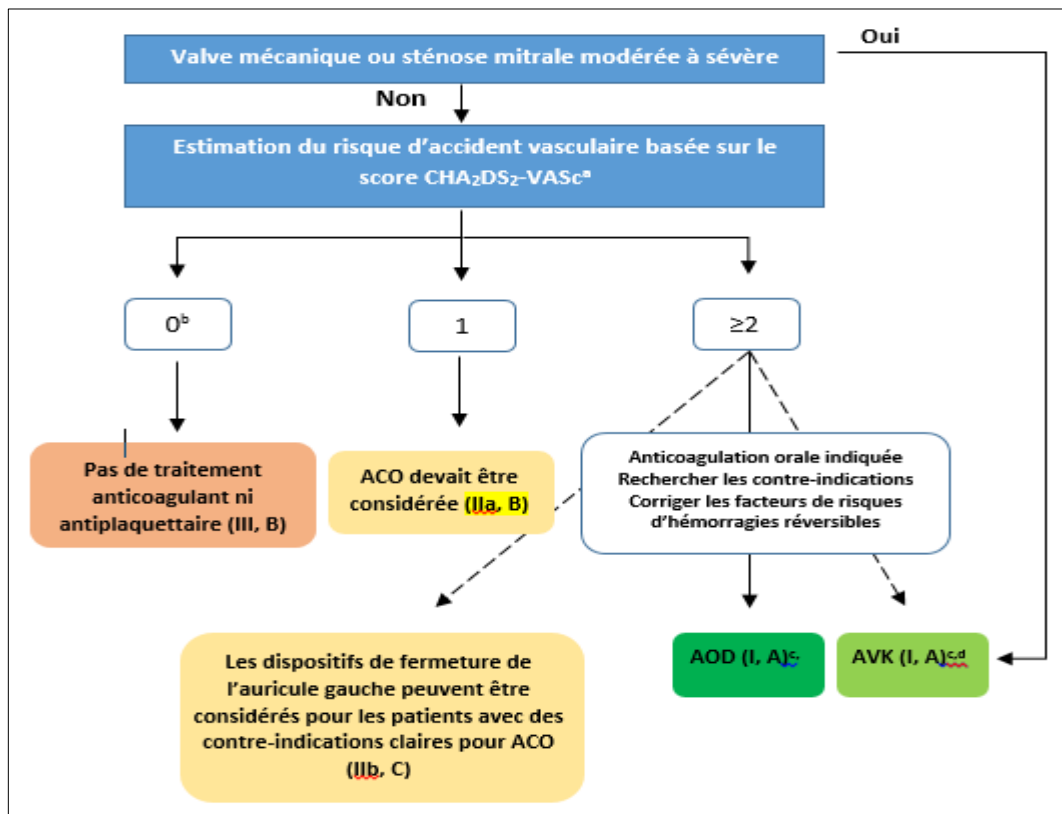
Le choix de l'anticoagulant doit être effectué sur la base des indications approuvées par les autorités réglementaires et spécifiées dans les directives des sociétés professionnelles.

Les indications et les contre-indications pour la prescription des AOD chez les patients avec FA sont résumées en annexe 4.

- Evaluation de l'indication d'une anticoagulation (Balance bénéfique/risque)

Le principal enjeu de la prise en charge d'un patient présentant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) consiste à déterminer s'il relève d'une indication à une anticoagulation afin de prévenir ces complications thromboemboliques. Ce risque peut être évalué par le score de risque CHA₂DS₂-VASc sur lequel sont basées les recommandations actuelles pour guider la prescription d'un traitement anticoagulant oral [125]. Un traitement anticoagulant oral en prévention des complications thromboemboliques devrait être considéré chez les patients atteints de FA avec un score de CHA₂DS₂-VASc de 1 pour les hommes et 2 pour les femmes selon les caractéristiques individuelles et les préférences du patient (Figure 38). Les recommandations de prescription d'anticoagulation orale de l'European Society of Cardiology (ESC) sont indexées en annexe 5.

➤ Indication d'anticoagulation et choix entre AVK et AOD



ACO: Anticoagulation Orale ; AOD: Anticoagulant oral direct ; AVK: antivitamines K. ^a IC congestive, Hypertension, Age ≥ 75 ans (2 points), Diabète, ATCD d'AVC/AIT/embolies (2 points), pathologie vasculaire, âge 65–74 ans, sexe féminin. ^b inclut des femmes sans autres facteur de risque d'accident vasculaire. ^c IIa, B pour les femmes avec seulement un facteur de risque supplémentaire. ^d IB pour les patients avec valve mécanique ou rétrécissement mitral

Figure 38: Arbre décisionnel pour la prescription d'anticoagulant oral dans la fibrillation atriale [126]

Les recommandations Européennes (ESC 2016/ EHRA2018) ainsi que celles Américaines (conjointes des AHA / ACC / HRS 2019) ont exprimé une préférence pour les AOD par rapport aux AVK dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FA, en particulier s'ils sont nouvellement initiés. Cette recommandation (classe I, niveau de preuve A) est basée sur le bénéfice clinique global des AOD [126], [127], [128].

3.2. Le syndrome coronarien aigu (SCA)

Le SCA est une entité clinique et biologique qui regroupe les ischémies myocardiques dans leur ensemble : angor instable, infarctus du myocarde sans onde Q et infarctus trans-mural. Dans un contexte de douleur angineuse prolongée trinitro-résistante.

Les SCA sont une des premières causes de décès dans les pays occidentaux (100.000 décès /an). Ils sont secondaires dans plus de 90 % des cas à l'athérosclérose[129].

a- Physiopathologie de l'athéromatose

Le point de départ : est une plaque d'athérome fragilisée. Pour rappel la plaque d'athérome est un épaissement au niveau de l'intima artérielle et se compose de 2 parties, un corps lipidique au centre de la plaque et une chape fibreuse (ou coque) entourant le corps lipidique.

L'apparition de plaques athéromateuses est un phénomène qui se déroule sur plusieurs années ou décennies et la progression est favorisée par des facteurs de risque cardiovasculaires. La plaque d'athérome s'accroît ainsi progressivement, réduisant la lumière artérielle de façon variable et lorsque ce processus atteint sa limite la plaque empiète sur la lumière du vaisseau et entraîne une sténose (figure 39).

C'est à l'occasion de l'effraction de l'érosion ou de la rupture de la chape fibreuse que va se produire un événement thrombotique. L'exposition des éléments du cœur lipidique de la plaque, en particulier du facteur tissulaire, est à l'origine du processus thrombotique.

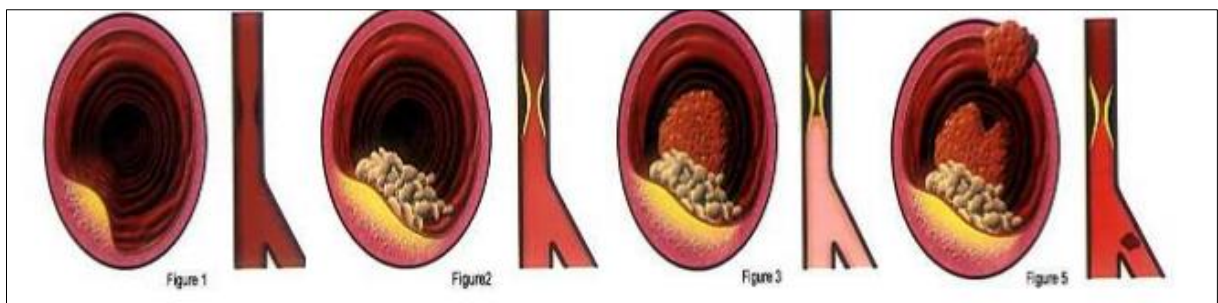


Figure 39: L'évolution de la plaque d'athérome [122]

La lésion de plaque met en contact les plaquettes avec le cœur lipidique procoagulant. Les plaquettes adhèrent à la brèche puis libèrent ADP, Thromboxane A2 et des substances vasoactives (responsable du spasme vasculaire). Les glycoprotéines (GP) des récepteurs IIb/IIIa se modifient, permettant ensuite la fixation des plaquettes entre elles puis de la fibrine [129].

b- Traitement antithrombotique :

Le risque thromboembolique est décrit comme élevé lors de la phase aigüe du syndrome coronarien ST+ et est donc généralement pris en charge par une bithérapie héparine et antiagrégant plaquettaire. Cependant, ces patients présentent également un risque élevé d'évènement thrombotique dans les mois ou les années suivant l'épisode aigu [130]. La mise

en route d'un traitement prophylactique des événements thromboemboliques est donc primordiale. Les AOD dans cette indication ont montré une efficacité équivalente à celle des AVK [131].

4. Indications communes aux différents AOD

Les AOD sont utilisés dans trois indications thérapeutiques communes :

- La prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG) ;

- La prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 % ; insuffisance cardiaque de niveau 2 ; coronaropathie ; un âge supérieur à 75 ans ou dès 65 ans ; un diabète ou une hypertension artérielle. C'est-à-dire ayant un score de CHA2DS2-VASc ≥ 1 chez l'homme et ≥ 2 chez la femme.

- Le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) chez l'adulte [67], [89], [132].

5. Indication spécifique pour le rivaroxaban :

5.1. Prévention des événements thromboemboliques veineux (EDEV) en post syndrome coronarien aigu (SCA)

En 2013 l'European Medical Agency (EMA) a validé l'utilisation du rivaroxaban dans la «prévention des EDEV chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques, en association à l'acide acétylsalicylique seul ou avec l'acide acétylsalicylique plus le clopidogrel ou la ticlopidine » à la posologie de 5 mg par jour (soit 1 comprimé de 2,5 mg deux fois par jour), d'après les résultats de l'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51[133].

Cette étude comparait le rivaroxaban versus placebo chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu (SCA), et a montré la supériorité du rivaroxaban. L'acide

acétylsalicylique et les thiénopyridines étaient utilisés dans les deux bras selon les recommandations. Il n'y a pas eu de différence sur le taux de saignements fatals, mais les saignements non liés à un pontage coronarien ainsi que les saignements intracrâniens étaient significativement plus importants pour le rivaroxaban [134].

5.2. Prévention des événements athérombotiques en co-administration avec de l'acide acétylsalicylique (AAS)

chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.

B. Schéma thérapeutique (posologies selon les indications) :

Les posologies des AOD sont complexes, elles varient en fonction des molécules et des indications, mais également en fonction des facteurs de risque de saignement des patients traités. Ainsi l'âge avancé, l'insuffisance rénale, le faible poids corporel ou certaines interactions médicamenteuses entraînent la nécessité de réduire les posologies. Seul le dernier Résumé des caractéristiques du Produit (RCP) d'un médicament fait foi, les mentions légales des AOD sont régulièrement actualisées.

Les schémas thérapeutiques selon l'indication sont résumés dans le tableau en annexe 6 [135].

C. Situation à risque nécessitant une adaptation posologiques

Pour les AOD, l'ajustement des posologies devront être établis pour certaines situations particulières en fonction d'état physiologique et des associations médicamenteuses [136].

Les quatre grandes catégories de populations particulières sont les patients en insuffisance rénale, hépatiques, patients âgés, et/ou ceux de poids extrêmes.

▪ Patients insuffisants rénaux :

L'élimination des AOD par voie rénale sous forme active ou inactive se fait selon un pourcentage variable. Il existe un risque d'hémorragie en cas d'atteinte rénale. Les données pharmacocinétiques majoritairement issues d'études menées chez des sujets sains, peuvent varier quand elles sont évaluées chez des patients « vie réelle » [137].

Le dabigatran est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines (environ 80 %). Par rapport aux patients avec une fonction rénale normale, l'exposition des patients au dabigatran est augmentée de 1,4 et 1,8 chez l'insuffisant rénal léger et modéré et de 2,4 chez l'insuffisant rénal sévère. Cette accumulation justifie une contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère et une réduction de dose pour les patients insuffisants rénaux modérés (ClCr entre 30 et 50 mL/min). Pareil pour le rivaroxaban et l'apixaban, une adaptation posologique est recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée (voir annexe 9) [128], [138].

▪ **Patients insuffisants hépatiques :**

L'usine de synthèse de la plupart des facteurs de la coagulation est le foie. L'insuffisance hépatique diminue le taux de ces facteurs et augmente le risque de surdosage des anticoagulants. De plus en cas d'atteintes hépatiques, la toxicité des molécules à métabolisme hépatique est accrue.

Pour le dabigatran, le métabolisme hépatique est très partiel et correspond à une glucuro-conjugaison produisant des métabolites actifs et inactifs. L'insuffisance hépatique ne modifie pas de manière significative les propriétés pharmacocinétiques du dabigatran [139].

Pour le rivaroxaban, l'élimination hépatique partielle et l'accumulation hépatique observée chez l'insuffisant hépatique (Child-Pugh B) justifie une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère. Pour l'apixaban il existe une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique associant une coagulopathie et un risque hémorragique.

Il est recommandé d'utiliser avec prudence l'apixaban pour les patients insuffisants hépatiques légers à modérés (Child-Pugh A et B) (voir tableau 2) mais aucune modification de posologie n'est proposée pour ces deux situations [128], [138].

Tableau 2: Utilisation des AOD en insuffisance hépatique et calcul du score Child-Turcotte-Pugh [128].

Paramètres	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	NON	Grade 1-2 (disparaître par la médication)	Grade 3-4 (Réfractaire/chronique)
Ascite	NON	mineure	Modérée-sévères (diurétique- réfractaire)
Bilirubine	< 2 mg/dl	2-3 mg/dl	> 3mg/dl
	< 34 µmol/l	34 -50 µmol/l	> 50 µmol/l
Albumine	>3.5 g/dl	2.8-3.5 g/dl	<2.8 g/dl
	>35 g/l	28-35 g/l	<28 g/l
INR	< 1.7	1.71-2.30	> 2.30

Child-Pugh catégorie	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
A (5-6 points)	Pas de réduction de dose	Pas de réduction de dose	Pas de réduction de dose
B (7-9 points)	Contre indiqué	Utilisé avec précaution	Utilisé avec précaution
C (10-15 points)	Contre indiqué	Contre indiqué	Contre indiqué

▪ Poids extrêmes :

Comme pour une grande partie des médicaments, les volumes de distribution des médicaments anticoagulants sont liés aux poids des patients. Pris de façon isolée, il ne semble pas jouer un rôle majeur dans la pharmacocinétique de ces médicaments. Pour les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg), on trouve des modifications d'exposition d'environ 25 à 30% [89], [132].

▪ Patients âgés

Quelle que soit la génération d'anticoagulant oral, le risque hémorragique est plus élevé chez le sujet âgé mais l'âge ne constitue pas, à proprement parler, une source de variabilité.

L'augmentation du risque s'explique par des facteurs confondants associés à l'âge comme l'augmentation de la fréquence des pathologies associées, elle-même source de polymédications entraînant des interactions médicamenteuses. Des modifications physiologiques sont aussi rencontrées, comme un poids plus faible, une hypoalbuminémie et une altération de la fonction rénale ou hépatique. Il faudra donc être prudent à l'instauration d'un traitement anticoagulant oral [140].

Les données pharmacocinétique des AOD dans les populations particulières, la conduite à tenir recommandée et les adaptations posologiques sont résumées dans les tableaux en annexe 7, 8,9.

D. Mises en garde et précautions :

➤ Patients à risque hémorragique: [65], [67], [89], [132]

Comme les autres médicaments antithrombotiques, les AOD ne sont pas recommandés chez les patients présentant un risque de saignement accru, notamment dans les cas suivants :

- Syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis ;
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
- Maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par exemple maladie inflammatoire chronique des intestins, œsophagite, gastrite et reflux gastro-œsophagien);
- Rétinopathie vasculaire ;
- Bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire.

En cas d'hémorragie grave, il faut abandonner le traitement anticoagulant et rechercher sans tarder le foyer hémorragique. Une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragie ou d'anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, surtout s'il y a plusieurs facteurs de risque.

➤ Patients porteurs de valves artificielles :

La sécurité et l'efficacité des AOD n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; aucune donnée ne permet donc d'affirmer que les AOD permettent une anticoagulation appropriée dans cette population de patients. L'utilisation d'AOD n'est donc pas recommandée chez ces patients [89].

➤ Patients atteints du syndrome des antiphospholipides

Les anticoagulants oraux directs ne sont pas recommandés chez les patients ayant des antécédents de thrombose chez qui un syndrome des antiphospholipides est diagnostiqué. En particulier en présence d'une triple positivité (pour l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipines et les anticorps anti-bêta2-glycoprotéine I), le traitement par le rivaroxaban est associé à une augmentation des taux d'événements thrombotiques récurrents par rapport au traitement par les antagonistes de la vitamine K[89].

E. Les contre-indications

Les trois AOD sont contre-indiqués dans des situations communes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- saignement évolutif cliniquement significatif ;

- lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, à la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, à une lésion cérébrale ou rachidienne récente, à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artérioveineuses, à un anévrisme vasculaire ou à une anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale ;

- traitement concomitant avec tout autre anticoagulant sauf dans les circonstances particulières suivantes : changement de traitement anticoagulant, administration d'une HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel ou administration d'une HNF pendant l'ablation par cathéter de la fibrillation atriale ;

- atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif et insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie. [67], [89], [132], [141].

F. Les interactions médicamenteuses (IM) :

Du fait de leur profil pharmacocinétique spécifique, les interactions médicamenteuses liées aux AOD sont propres à chaque médicament.

Les IM des AOD semblent moins importantes que celles concernant les AVK, mais elles sont non négligeables, deux cibles pouvant entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement significatives : celle de la P-gp et celle concernant le CYP3A4.

➤ Rôle de la P-gp et interactions médicamenteuses avec le dabigatran :

La P-gp joue un rôle fondamental dans la pharmacocinétique du dabigatran en limitant le passage digestif et, donc, la biodisponibilité à 7%. De nombreux médicaments substrats de ce transporteur peuvent en moduler l'activité et, de ce fait, entraîner des modifications de l'exposition au médicament (évaluée par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps). Parmi eux, seuls les puissants inhibiteurs ou inducteurs de la P-gp sont impliqués dans des modifications pharmacocinétiques suffisamment importantes pour entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le dabigatran. La P-gp digestive, mais aussi rénale et biliaire, affecte dans une moindre mesure la pharmacocinétique du rivaroxaban et de l'apixaban[70].

➤ Rôle du CYP3A4 et interactions médicamenteuses avec le rivaroxaban et l'apixaban

Le rivaroxaban et l'apixaban sont des substrats du CYP3A4 hépatiques, dont l'activité est soumise à une forte variabilité dépendante de facteurs environnementaux, mais surtout de l'administration concomitante de médicaments. Parmi les inducteurs et les inhibiteurs de CYP3A4, seuls ceux qui modulent puissamment l'activité de la P-gp de façon concomitante entraînent des modifications cliniquement significatives. Pour le dabigatran, le métabolisme hépatique ne passe pas par la voie des cytochromes (CYP450). Il n'y a donc pas d'interaction significative à envisager à partir de ces voies métaboliques [136].

La liste des différents médicaments potentiels d'interaction avec les AOD sont résumé dans les tableaux en annexe 10.

G. Relais entre les anticoagulants :

Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais de tout anticoagulant par un autre anticoagulant pour éviter tout risque de sur-anticoagulation (risque hémorragique) ou de sous anticoagulation (risque thrombotique). D'où l'importance de se

conformer aux strictes recommandations des relais mentionnées dans l'EHRA 2016. À noter que la prise d'AOD perturbe les résultats de l'INR dont les résultats deviennent non interprétables (Annexe11).

➤ **Héparines et AVK vers AOD :**

Tableau 3: Relais entre les anticoagulants: Héparines et AVK vers AOD[135]

Passage Héparine IV (HNF) vers AOD	Passage HBPM vers AOD	Passage AVK vers AOD
Débuter AOD 2-4 h après l'arrêt de la perfusion d'HNF (demi-vie de 2h)	Débuter AOD à l'heure prévue de la prochaine dose d'HBPM*	<p>INR < 2 : Débuter immédiatement AOD</p> <p>INR entre 2.0 et 2.5: Débuter immédiatement AOD ou de préférence le lendemain</p> <p>INR > 2.5: répéter la mesure de l'INR après 1 à 3 jours, selon la demi vie de l'AVK (acénocoumarol 8-24h)</p>

**Il faut prendre en considération que l'élimination des HBPM peut être prolongée chez les patients avec insuffisance rénale*

➤ **AOD vers Héparines et AVK**

Tableau 4: Relais entre les anticoagulants: AOD vers Héparines et AVK [135]

Passage AOD vers AVK	Passage AOD vers HBPM	Passage AOD vers HNF
<p>-Administrer de façon concomitante AOD et l'AVK jusqu'à ce que l'INR dépasse 2.0*</p> <p>-Refaire INR un jour après l'arrêt AOD</p> <p>-Continuer des dosages rapprochés de l'INR pendant 1 mois (But: ≥ 3 INR consécutifs entre 2 et 3)</p> <p>Important !</p> <p>mesurer l'INR juste avant la dose suivante de l'AOD</p>	Administrer la première dose de HBPM à la place de l'administration programmée suivante de l'AOD	Administrer la première dose de HNF à la place de l'administration programmée suivante de l'AOD

➤ **AOD vers AOD**

Le remplacement d'un AOD par un autre AOD peut se faire à l'heure prévue de la prise du premier [142].

H. L'iatrogénie liée aux AOD :

Toute la difficulté d'utilisation des anticoagulants oraux réside dans le risque inhérent à ces prescriptions, redouté pour leur sévérité potentielle. C'est d'ailleurs la crainte de ce risque qui a en partie alimenté la polémique sur les AOD. Le principal risque iatrogène que l'on redoute lors de la prise d'anticoagulants oraux quels qu'ils soient est bien d'évènements hémorragiques ou thrombotiques (par absence d'efficacité).

1. Le risque hémorragique :

Comme lors de tout traitement par anticoagulant le risque majeur est le risque hémorragique. Il est impératif de bien respecter les posologies, les interactions et les contre-indications afin de minimiser au maximum le risque hémorragique.

1.1. Identification et définition des accidents hémorragiques

Une hémorragie peut se manifester dans différentes zones, caractérisant sa gravité. Il peut s'agir d'un simple hématome, d'une épistaxis ou d'une gingivorragie. Une hémorragie peut survenir au niveau cérébral, digestif, intra-articulaire.... Certaines situations sont plus à risque et nécessitent une vigilance maximale (notamment une surveillance clinique importante) : patients âgés, insuffisances rénale ou hépatique, pathologies associées, patients polymédicamentés, faible poids corporel.

Il existe différentes classifications des accidents hémorragiques qui peuvent varier en fonction des études et des pays, utilisant des éléments cliniques (localisation du saignement, importance, retentissement général), biologiques (chute de l'hémoglobine) voire organisationnels ou thérapeutiques (nécessité d'un geste hémostatique ou d'une transfusion sanguine).

La classification établie par la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) est la plus communément retrouvée, au cours des études princeps des AOD [143].

Elle définit un accident hémorragique grave comme un accident hémorragique potentiellement grave et possédant au moins l'un de ces critères :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
- L'existence d'une instabilité hémodynamique définie soit par une pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 90 mmHg, soit par une diminution de plus de 40 mmHg de la PAS habituelle, soit par une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg, ou enfin par l'existence d'un signe de choc.

- La nécessité de réalisation d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, endoscopie, radiologie interventionnelle...

- La nécessité de transfusion globulaire

- L'existence d'une menace du pronostic fonctionnel du fait de la localisation du saignement (hémorragie intracrânienne, intra-spinale, intraoculaire, hémithorax, hémopéritoine, hémorétropéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond, syndrome des loges).

- L'existence d'une hémorragie digestive aiguë

- L'existence d'une hémarthrose

1.2. Evaluation du risque hémorragique

Depuis les trois dernières décennies, on note une prescription croissante des antithrombotiques, en rapport avec la multiplication de leurs indications.

Devant l'importance du service médical rendu, associé cependant à une augmentation de l'incidence des accidents hémorragiques, plusieurs scores prédictifs ont été créés, afin de mieux évaluer la balance bénéfique/risque des traitements antithrombotiques et en particulier des traitements anticoagulants.

Les facteurs de risque hémorragique mis en évidence dans la littérature sont nombreux, notamment : l'âge élevé, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale ou hépatique, le diabète, un traitement par AVK ou aspirine, l'antécédent de saignement gastro-intestinal, l'antécédent d'AVC hémorragique.

Afin de stratifier ce risque hémorragique plusieurs scores ont été créés notamment le score HASBLED, le score HEMORR2HAGES encore le score ORBIT ou ABC [144].

1.2.1. Score HASBLED

Ce score est établi dans le but d'évaluer le risque hémorragique lié aux anticoagulants, chez les patients traités pour une FA. Il est recommandé depuis 2010 et a été validé dans de nombreuses cohortes de grandes ampleurs [145], [146]. Le score HAS-BLED comprend sept critères, et peut prendre une valeur comprise entre 0 et 9. Il se base sur le recueil des données suivantes : hypertension artérielle non contrôlée, insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire, antécédent d'AVC hémorragique, antécédents de saignement, existence de troubles de l'hémostase ou antécédent d'INR labile, âge supérieur à 65 ans, consommation active d'alcool ou de médicaments altérant l'hémostase (voir tableau 5).

Tableau 5: Score HAS-BLED pour l'évaluation du risque hémorragique [147]

Lettre	Caractéristique clinique	Points (maximum 9 points)
H	Hypertension artérielle	1
A	Anomalie de la fonction hépatique/rénale	1+1
S	Accident vasculaire cérébral (stroke)	1
B	Hémorragie (<i>Bleeding</i>)	1
L	INR instable (<i>Labile INR</i>)	1
E	Âge > 65 ans (<i>Elderly</i>)	1
D	Drogues/Alcool	1+1

L'évaluation de ce score repose sur des données cliniques mais aussi biologiques (fonction rénale et hépatique). Il doit être régulièrement évalué, car il évolue en fonction de l'âge, des traitements et comorbidités associés. Il s'agit du score le plus efficient avant l'âge de 75 ans.

Un score supérieur à 3 est associé à un risque hémorragique élevé et doit conduire à réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement antithrombotique. Il est à noter que plusieurs des critères indiquant une augmentation du risque hémorragique sont aussi des critères indiquant une augmentation du risque embolique et qu'un choix simple n'est pas permis dans de nombreux cas.

1.2.2. Score HEMORR2HAGES :

En 2006, un nouveau score a été créé, le score HEMORR2HAGES crée par la même équipe à l'origine du score CHADS2. Ce score a été validé sur une population de plus de 3791 patients en fibrillation auriculaire, traités soit par AVK soit par antiagrégants plaquettaires (annexe12) [148].

➤ Deux points sont attribués en cas d'antécédent d'hémorragie majeure :

- Hémorragie : intracrânienne, intra spinale, intraoculaire, rétro péritonéale, intra articulaire, péricardique ou intramusculaire avec syndrome de loge, et/ou
- Hémorragie entraînant une chute du taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl ou nécessitant une transfusion d'au moins deux culots globulaires.

➤ Un point est attribué pour chacun des autres items.

1.2.3. Score ATRIA

Le score HAS BLED est bien adapté et complet pour la population non gériatrique mais déficient pour les patients âgés. En effet, l'existence de troubles cognitifs, facteur de risque capital augmentant le risque de saignement n'est pas pris en compte dans ce calcul. Ces troubles cognitifs peuvent entraîner une mauvaise compliance médicamenteuse, une sur médication et un risque de chutes accrus chez des patients alors mal anticoagulés.

En 2011, le groupe d'étude sur les facteurs de risque de l'anticoagulation au cours de la FA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) a décrit un nouveau score (ATRIA) pour le risque hémorragique. Il attribue plus d'importance à l'âge avancé et notamment à l'âge supérieur à 75 ans (annexe13)[149], [150].

Ces trois scores aujourd'hui bien validés dans la littérature notamment chez les patients traités par warfarine [144], [146] ont été comparés à plusieurs reprises. Récemment, une équipe, ayant mené une étude sur 533 044 patients en FA, montrait un avantage à l'utilisation du score HAS-BLED par rapport aux deux autres scores au vu de sa simplicité d'utilisation pour des performances similaires [151]. Pour rappel, un score HAS-BLED supérieur ou égal à trois est prédictif d'un risque hémorragiques élevé. Comme le recommande la Haute autorité de santé de France (HAS), le score HEMORR2HAGES peut cependant être préféré chez les personnes très âgées, celui-ci tenant compte du risque de chute [152].

1.3. Risque hémorragique sous AOD

Le risque hémorragique des AOD, en particulier de leur utilisation en FA, a été rappelé en Avril 2012 dans un communiqué de presse de l'Agence nationale de Sécurité de Médicament (ANSM) en France, à la suite de signalement d'accidents hémorragiques graves notifiés avec ces produits. La fréquence des saignements est globalement similaire sous AOD par rapport à la warfarine, avec cependant un risque de saignements gastro-intestinaux en défaveur des AOD mais un risque en faveur des AOD sur les hémorragies intracrâniennes. Notons qu'il n'y pas d'étude comparative des AOD avec la fluindione ou l'acénocoumarol. Ces données étaient rapidement corroborées dans la littérature par les données de pharmacovigilance en vie réelle [153], [154].

2. Risque thrombotique

2.1. Evaluation du risque embolique

Les scores CHADS2 et CHA2DS2-VASc

Les scores CHADS2 et CHA2DS2-VASc sont des scores de risque embolique. Ils permettent d'estimer le risque d'embolie artérielle lors d'une fibrillation auriculaire sans maladie valvulaire mitrale.

Le score CHADS2, développé en 2001, prend uniquement en compte les facteurs de risque cliniques et non échographiques (annexe 14). Le score CHA2DS2-VASc, dérivé du premier, développé en 2010, comporte plusieurs nouveaux critères dont le sexe féminin et l'antécédent de maladie vasculaire. Son score varie de 0 à 9 (voir tableau 06) [8], [155].

Le traitement antithrombotique sera proposé en fonction de ce dernier score:

- score 0: pas de traitement anticoagulant. Il s'agit de patients de moins de 65 ans avec FA idiopathique et sans facteur de risque.

- score 1: un traitement par un anticoagulant oral doit être discuté en fonction des facteurs de risque présenté par le patient, soit par un AVK (INR cible = 2-3), ou par un AOD.

- score ≥ 2 : traitement par un anticoagulant oral (AVK ou AOD) est recommandé [8], [156].

Tableau 6: Le score CHA2DS2-VASc

Lettre	Caractéristique clinique	Points (maximum 9 points)
C	Insuffisance cardiaque /dysfonction ventriculaire gauche	+1
H	Hypertension artérielle	+1
A₂	Age ≥ 75 ans	+1
D	Diabète	+2
S₂	AVC/AIT	+1
V	Atteinte Vasculaire (Antécédent d'IDM, artérite périphérique, plaque aortique complexe)	+1
A	Âge entre 65 ans et 74 ans	+1
Sc	Sexe féminin	+1

2.2. Risque thrombotique sous AOD

Malgré la présence d'un traitement anticoagulant, les événements thrombotiques ne sont pas rares, mais ce type de situations cliniques, qui correspond à une inefficacité thérapeutique, reste cependant peu décrit dans la littérature. La plupart des études portant sur ce sujet s'intéressent aux événements thrombotiques apparaissant après l'arrêt des anticoagulants et non au cours du traitement. Selon certains auteurs, 3 à 6% des patients traités par anticoagulants au long cours présenteraient une récurrence d'évènement thrombotique, en particulier pendant les trois premiers mois de traitement [157], [158].

3. Autres effets indésirables :

Le profil de sécurité de ces molécules ne se limite pas aux seuls événements liés à leur effet, ou absence d'effet pharmacologique. En effet, le profil d'effets indésirables, hors hémorragies et thrombose des AOD, est l'objet de toutes les attentions depuis leur mise sur le marché, ce d'autant que les prédécesseurs des anti-Xa, le mélagatran et le ximélagatran commercialisés en France en juillet 2015, avaient été rapidement retirés du marché au vu de leur hépatotoxicité.

- L'hépatotoxicité des AOD n'a pas tardé à être également identifiée même si les cas restent rares [159]. Des augmentations des taux d'alanine amino-transférase (ALAT) et d'aspartate amino-transférase (ASAT) ont été observées avec le rivaroxaban, mais assez rarement avec le dabigatran et l'apixaban. En conséquence, les AOD bénéficient d'un suivi renforcé de pharmacovigilance à propos des atteintes hépatiques.

D'autres effets indésirables ont été mis en évidence avec les AOD :

-Nausées, diarrhées et douleurs abdominales : avec les trois AOD on retrouve fréquemment des rapports de nausées. Des diarrhées et des douleurs abdominales ont été observées avec le dabigatran. Chez les patients traités par dabigatran, sont également rapportés des cas d'ulcères de l'œsophage, probablement liés à une mauvaise administration (ouverture des gélules, prise avec une trop faible quantité d'eau).

- Les cas de thrombopénie sont peu fréquents avec les trois AOD.

- Un taux annuel d'infarctus du myocarde augmenté a été rapporté par une méta-analyse chez les patients sous dabigatran par rapport à ceux sous warfarine.

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

- Des cas d'insuffisance rénale ont été observés avec le rivaroxaban et le dabigatran. Bien que la néphrotoxicité n'ait pu à ce jour être établie, le risque rénal est actuellement étroitement surveillé [160].

- Ont également été rapporté des cas de nécroses cutanées localisées, survenant dans un contexte pathologique de déficit congénital en vitamine C.

I. La réversion et antidotes :

1. Contexte

Au cours de la dernière décennie, l'utilisation des AOD a été pour la prévention thromboembolique de nombreuses indications. Le fait que les AOD aient une demi-vie courte limite l'intérêt de leurs neutralisations dans les situations non urgentes. Toutefois, des antidotes peuvent s'avérer utiles et nécessaires dans des situations urgentes, par exemple lors d'une complication hémorragique grave ou encore lors d'une intervention chirurgicale majeure urgente.

2. Les moyens de réversion

2.1. Les moyens de réversion des AOD non spécifiques

Lorsqu'on examine la réversion aiguë des effets anticoagulants des AOD, il y a plusieurs stratégies à envisager au niveau pharmacocinétique et pharmacodynamique. Ces possibilités sont les suivantes : réduction de l'absorption intestinale, augmentation de la clairance d'élimination et blocage du site d'action. A l'heure actuelle, les stratégies de réversion des AOD se concentrent sur ces mécanismes.

2.1.1. Le charbon activé (CA) CARBOMIX®

Ce remède classique agit en réduisant l'absorption intestinale mais uniquement en cas d'ingestion récente du médicament, ce qui limite son application. Le temps d'absorption et la demi-vie des AOD sont courts, par conséquent, l'utilisation de charbon actif n'est utile seulement que dans les premières heures après ingestion. Dans les cas de surdosage ou d'hémorragie grave sous AOD, des renseignements sur l'heure d'ingestion du médicament peuvent guider sur l'utilité d'administration de CA.

Le charbon activé est efficace pour réduire les concentrations plasmatiques des AOD. Ainsi, l'administration de 50 g de charbon activé, soit 2 h, soit 6 h après la prise d'apixaban, chez des volontaires sains, a permis d'obtenir une réduction similaire et significative des

concentrations essentiellement. Le charbon activé sera surtout utile en cas d'intoxication médicamenteuse volontaire, même si la prise remonte à plusieurs heures [161].

2.1.2. Les produits procoagulants

La stratégie de prise en charge des accidents hémorragiques sous AOD est globalement la même que sous AVK. Elle repose tout d'abord sur la rapidité du diagnostic d'accident hémorragique. Nous avons à notre disposition des traitements procoagulants non spécifiques qui permettent une correction partielle des troubles de la coagulation induits sous AOD. Les préparations de concentré de complexe prothrombinique (CCP) sur le marché (KANOKAD®, OCTAPLEX®, CONFIDEX®) sont disponibles sous forme de 3 ou 4 facteurs de coagulation. Il s'agit de facteurs vitamine K dépendant, ce qui explique qu'une des indications des CCP est la réversion des effets des AVK. Bien qu'efficaces, il existe aussi un risque prothrombotique dans la restauration aiguë de la fonction de coagulation, en particulier avec la forme activée du CCP où certains des facteurs sont pré-activés.

-En cas de saignement dans un organe critique (cerveau, moelle épinière, œil), une réversion de l'effet anticoagulant est préconisée, quel que soit le résultat du dosage spécifique de l'AOD. En cas de saignement mettant en jeu le pronostic vital (choc hémorragique), une réversion de l'effet anticoagulant est préconisée si le dosage spécifique est supérieur à 30 ng/L.

-En cas de chirurgie urgente, ne concernant pas les organes critiques, il est recommandé de débiter l'intervention et de réverser l'effet anticoagulant de l'AOD en présence d'un saignement important. Trois produits procoagulants sont susceptibles de reverser de façon partielle l'effet anticoagulant des AOD. Il s'agit du PPSB, du FEIBA® ainsi que du facteur VII activé recombinant (rFVIIa) [162].

2.1.3. L'hémodialyse

L'hémodialyse a été déclarée efficace dans l'élimination du dabigatran car il est faiblement lié aux protéines plasmatiques et il est éliminé principalement par le rein. Bien que l'hémodialyse soit efficace (dans les 4 heures), il subsiste un risque de rebond de la concentration sanguine en dabigatran après l'arrêt de l'hémodialyse ayant pour conséquence un risque d'hémorragie sévère [163]. Avec la mise à disposition d'un antidote spécifique, cette stratégie perd grandement de son intérêt.

2.2. Les moyens de réversion spécifique ou les antidotes : les nouvelles stratégies

2.2.1. L'idarucizumab

C'est un fragment Fab d'anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement avec une grande affinité au dabigatran (figure 40). Il agit de manière compétitive en déplaçant le dabigatran de sa cible, la thrombine. Le dabigatran présente une affinité à l'idarucizumab 350 fois plus grande que son affinité pour la thrombine [164], [165].

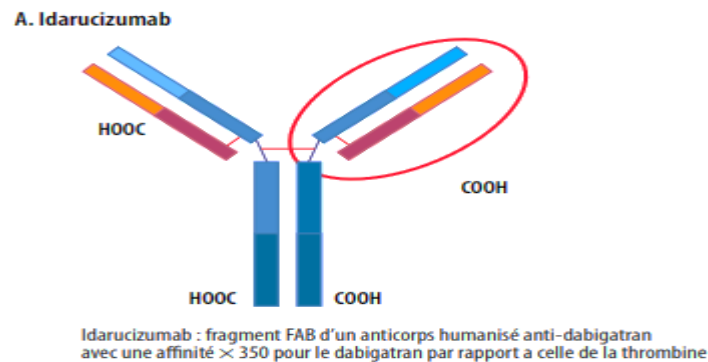


Figure 40: Idarucizumab [165]

2.2.2. L'andexanet alfa

L'andexanet alfa est une molécule recombinante de facteur Xa modifiée de manière à :

- ▶ conserver son affinité pour les inhibiteurs directs (Xabans: apixaban, édoxaban, rivaroxaban) et indirects (héparines de bas poids moléculaire et fondaparinux) du facteur Xa ;
- ▶ perdre son activité catalytique sur la prothrombine, précurseurs du facteur IIa ;
- ▶ perdre les autres propriétés du facteur Xa, notamment anticoagulantes [166] (figure 41).

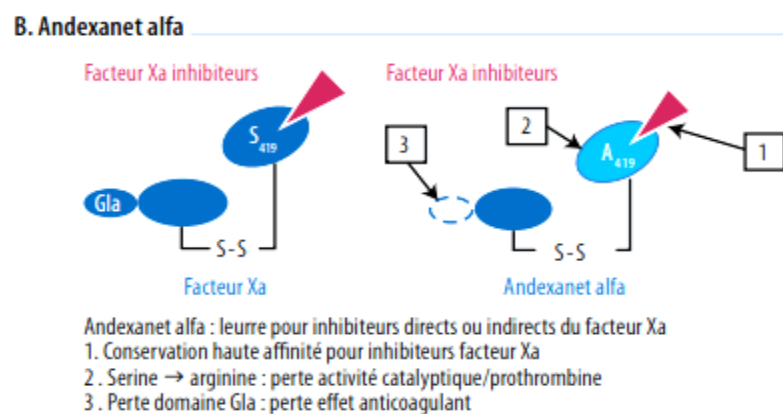


Figure 41: Andexanet alfa [165]

2.2.3. L'aripazine:

C'est une petite molécule synthétique possédant plusieurs sites capables de se lier par liaisons hydrogène non covalentes et par interactions charge-charge avec tous les Xabans, le dabigatran, les héparines, le fondaparinux et l'argatroban. Les différents sites de fixation et leurs cibles sont décrits dans la figure 42 [167].

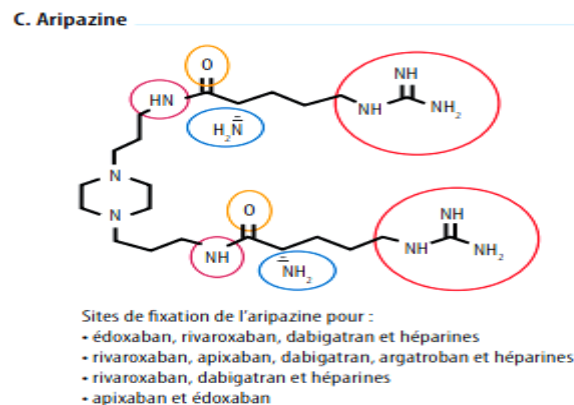


Figure 42: Aripazine [165]

J. Gestions des AOD en cas d'Hémorragie :

Les AOD ont une demi-vie courte avec une grande variabilité interindividuelle et les possibilités de réversion disponibles sont mal codifiées, en particulier les profils d'efficacité/tolérance des médicaments procoagulants non spécifiques. Dès lors, le GIHP a proposé de distinguer deux situations d'hémorragies graves

- Les hémorragies intracérébrales ou concernant un organe critique (oculaire par exemple) justifient une tentative de neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant des AOD, par soit du FEIBA 30 à 50 U/kg soit du CPP 50 U/kg, éventuellement renouvelé 1 fois à 8 heures d'intervalle (figure 43). Le suivi de la concentration du médicament sera utile pour la décision opératoire complémentaire, selon les modalités présentées plus bas.

- Pour les autres hémorragies graves répondant à la définition de l'HAS, deux situations sont à considérer :

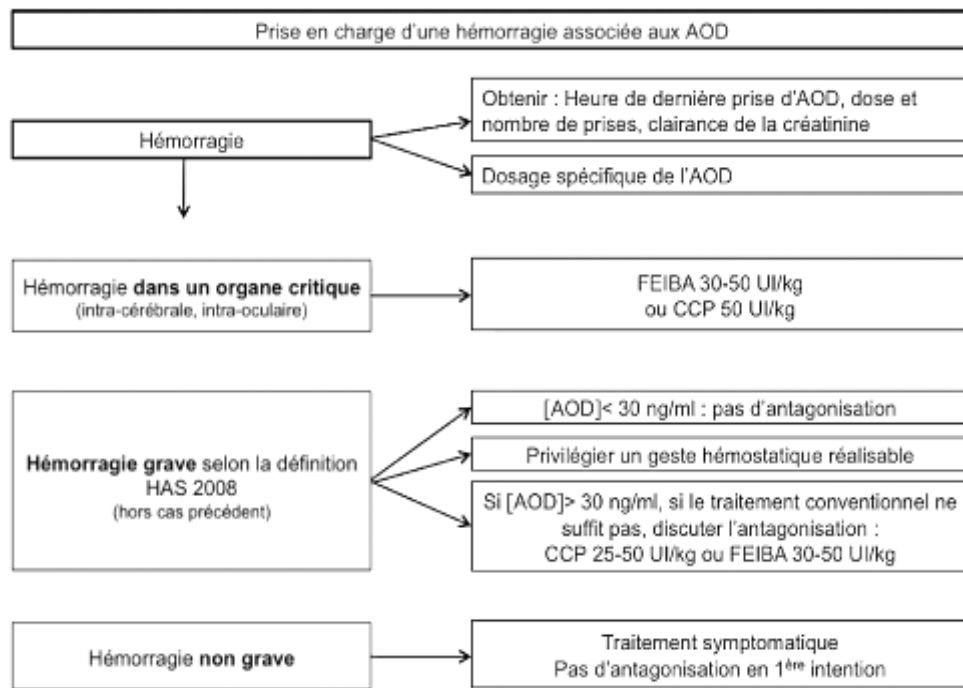


Figure 43: Gestion d'une hémorragie associée aux AOD, guidée par la mesure de la concentration d'AOD. GIHP2013 [162]

– Si la concentration du médicament est inférieure ou égale à 30 ng/mL, l'hémorragie en cause ne peut être imputée au seul médicament. Cette situation ne nécessite pas l'administration d'un agent hémostatique (CPP ou FEIBA)

– Si la concentration du médicament est supérieure à 30 ng/mL et qu'aucun geste hémostatique n'est adapté, il est proposé de tenter d'inhiber l'effet anticoagulant (CPP 25 à 50 U/kg ou FEIBA 30 à 50 U/kg ; éventuellement renouvelable une fois), d'optimiser la réanimation et, dans le cas du dabigatran, d'envisager une épuration par hémodialyse guidée par la mesure des concentrations du médicament (figure 43).

- Si le dosage de la concentration plasmatique en AOD n'est pas possible, le raisonnement et les mesures correctrices peuvent s'appuyer sur le TCA et le TP, mais avec un niveau élevé d'incertitude (figure 44).

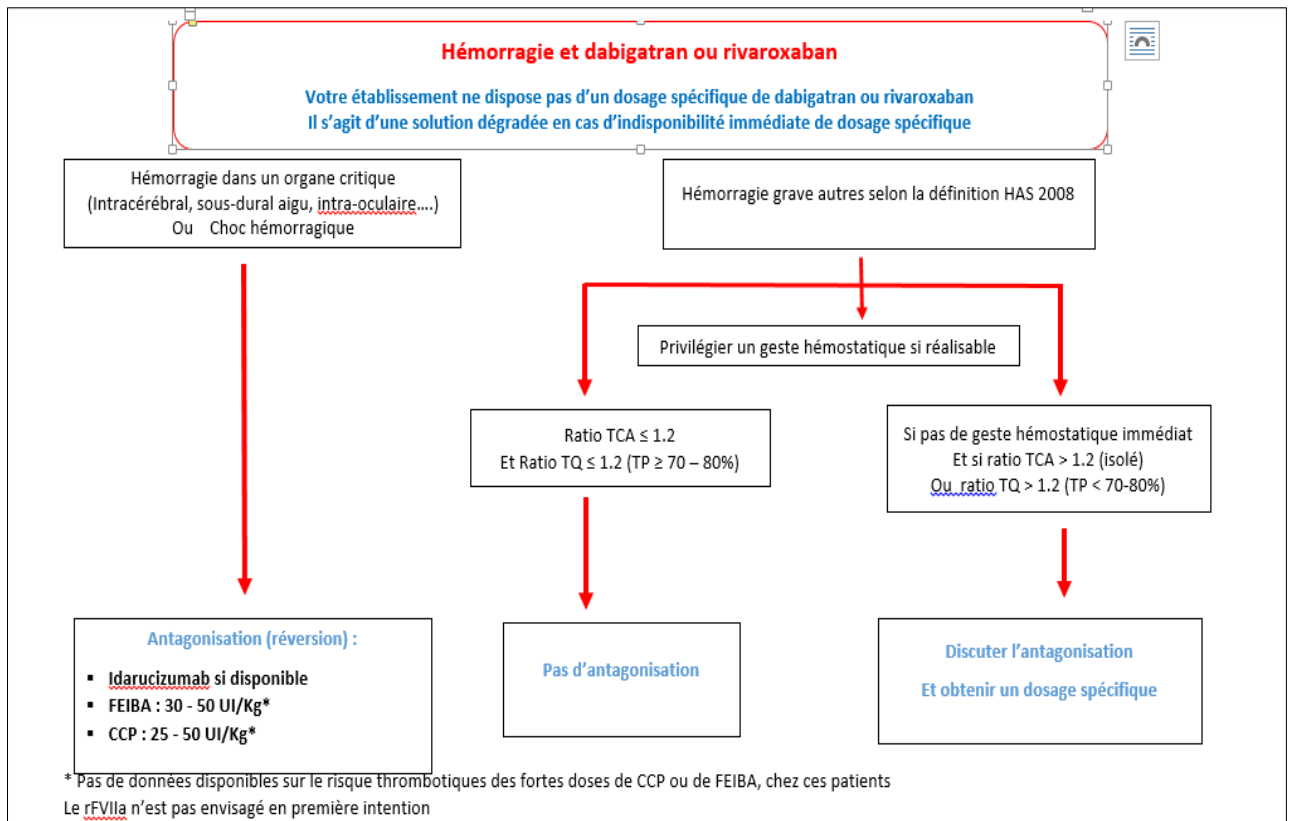


Figure 44: Prise en charge d'une hémorragie grave sous Dabigatran ou Rivaroxaban utilisés à doses curatives sur la base de la détermination du TP et du TCA [162]

Les mesures possibles à prendre en cas de saignement chez les patients sous AOD sont détaillée en annexe 15 selon les recommandations 2018 de l'European Heart Rhythm Association Practical Guide (EHRA) [128].

K. Modalités de surveillance des AOD

1. Surveillance clinique :

Comme pour tout traitement AC, une surveillance clinique appropriée est recommandée pendant toute la durée du traitement, afin d'évaluer la tolérance, la survenue d'éventuels indésirables, ou de signes de saignement extériorisé ou non. Cette surveillance doit être particulièrement minutieuse chez les patients présentant un risque hémorragique accru, c'est-à-dire chez les personnes :

- de plus de 75 ans ;
- de faible poids (<50 kg)
- présentant insuffisance rénale ;
- possédant un traitement avec des interactions médicamenteuses ;

▪ présentant des comorbidités associées à un risque hémorragique élevé (comme des antécédents de pathologies digestives tels des ulcères gastro-duodénaux ou diverticulites [141], [169]).

Pour cela, il convient d'informer le patient sur l'intérêt majeur de surveiller l'apparition de signes évocateurs d'un surdosage et de s'assurer de sa vigilance sur l'apparition éventuelle de certains signes :

▪ **Banals** tels que saignement des gencives ou du nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes.

▪ **Plus inquiétants** comme sang dans les urines ou dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats et vomissements sanglants, saignement persistant.

▪ **Trompeurs** tels que fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicé.

Dans tous les cas où un traitement anticoagulant est envisagé, plusieurs étapes sont recommandées :

- Évaluer le risque de complications hémorragiques.
- Informer le patient des arguments en faveur et contre ce traitement.
- Évaluer la capacité du patient à prendre correctement ce traitement au long cours.
- Prendre en compte les préférences du patient [4].

Afin de prévenir le risque d'hémorragies évitables, il est capital d'informer le patient de la nécessité de signaler qu'il est traité par AOD à tous les professionnels de santé (médecin, chirurgien, anesthésiste, dentiste, sage-femme, kinésithérapeute, infirmière, biologiste, pharmacien...) [141].

2. Surveillance biologique

2.1. L'évaluation de la fonction rénale :

Étant donné que tous les AOD ont une élimination rénale plus ou moins importante, La fonction rénale doit être systématiquement évaluée.

Il est préférable de privilégier la formule de Cockcroft-Gault (figure 45) pour estimer la fonction rénale plutôt que la formule de Modification of the Diet in Renal Disease (MDRD). En effet, cette dernière a tendance à surestimer la fonction rénale dans les valeurs basses, ce qui risque à terme de faire prescrire les AOD à des posologies inadaptées ou chez des patients non

éligibles pour un tel traitement. Pour le rivaroxaban, il a été démontré que l'estimation de la fonction rénale selon le score MDRD multiplie par 10 le risque de recevoir une posologie trop élevée chez les patients de plus de 80 ans [170]. À noter que la méthode d'évaluation de la fonction rénale utilisée lors du développement clinique des AOD est celle de Cockcroft-Gault, d'où la recommandation de se baser sur cette méthode [141], [156].

A. Si la créatinémie est exprimée en mg/dL:

$$\frac{40 - \text{âge} \times \text{poids(Kg)} (\times 0,85 \text{ pour les femmes})}{72 \times \text{créatinémie (mg/dl)}}$$

B. Si la créatinémie est exprimée en $\mu\text{mol/L}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{âge (années)} \times \text{poids(Kg)} (\times 0,85 \text{ pour les femmes}))}{\text{créatinémie } (\mu\text{mol/dl)}}$$

Figure 45: La formule Cockcroft-Gault pour la mesure de la clairance de créatinine

La fonction rénale doit être systématiquement évaluée, par le calcul de la clairance de la créatinine (ClCr) selon la méthode de Cockcroft et Gault, avant la mise en route du traitement afin :

- d'exclure la mise sous traitement par le dabigatran en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ;
- d'exclure la mise sous traitement par le rivaroxaban ou l'apixaban en cas d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) ;
- d'adapter la posologie de l'AOD en fonction de la ClCr.

Les recommandations de la HAS 2018 préconisent une réévaluation de la ClCr au minimum tous les ans et :

- À chaque événement intercurrent susceptible de l'altérer (déshydratation, sepsis ou association avec certains médicaments engendrant une néphrotoxicité) ;
- Tous les 3 mois, si la ClCr était au départ < 30 mL/min ;
- Tous les 6 mois chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la ClCr était au départ entre 30 et 60 mL/min [152].

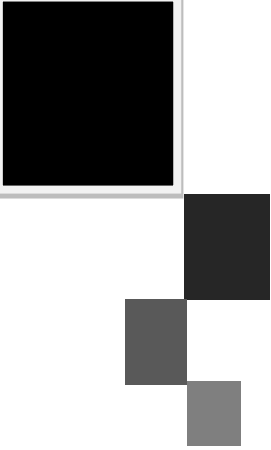
2.2. Surveillance de la fonction hépatique :

La fonction hépatique doit être évaluée avant l'initiation du traitement par AOD, puis être réévaluée régulièrement tous les ans et si besoin en cas d'événements intercurrents susceptibles de l'altérer [156]. Cette surveillance repose sur deux éléments :

- Le dabigatran et le rivaroxaban peuvent avoir d'une part des effets hépatiques (augmentation des transaminases, rares cholestases sous traitement par rivaroxaban) ;
- D'autre part, il existe un risque accru d'hémorragie en cas de survenue d'insuffisance hépatique par diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation.

2.3. Surveillance de l'hémoglobine :

L'hémoglobine doit être évaluée avant l'initiation du traitement par AOD, puis être réévaluée régulièrement tous les ans et si besoin en cas d'événements intercurrents susceptibles de l'altérer [170].



IV: Evaluation des concentrations plasmatiques d'anticoagulants oraux directs.

**Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs**

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra

IV: Evaluation des concentrations plasmatiques d'anticoagulants oraux directs :

Après quelques années de flou concernant le rôle du bilan biologique d'hémostase dans le suivi des AOD, l'apport du bilan d'hémostase est maintenant établi et primordial pour appréhender le risque hémorragique avant une chirurgie, en cas d'hémorragies et chez la population à risque. Les différents paramètres d'hémostase évaluant l'activité anticoagulante et leur interprétation sont essentiels pour une bonne prise en charge clinique [9].

A. Intérêt et indications de la mesure des concentrations d'AOD : Pourquoi faire un monitoring pour les AOD ?

La surveillance biologique des AOD n'a pas été prévue par les fabricants et malgré que la surveillance biologique en routine ne semble pas être justifiée, la surveillance de l'activité coagulante pourrait être utile dans plusieurs situations particulières [69], [171], [172], [173], [174]. En effet, plusieurs éléments peuvent laisser penser qu'une surveillance biologique est nécessaire.

1. Corrélation concentration – effet

Les relations concentrations-effets des anticoagulants sont bien établies, comme décrit dans les résumés des produits. Par exemple, le RCP de l'Apixaban souligne une relation linéaire avec les concentrations sanguines[132]. Les cas de saignements graves chez des patients surdosés ont soulevé des questions sur la surveillance médicamenteuse. L'étude RE-LY sur le Dabigatran a également montré une corrélation entre les concentrations plasmatiques et les risques vasculaires[17], soulignant ainsi l'importance d'un suivi pharmacologique basé sur la mesure des concentrations plasmatiques permettant ainsi d'optimiser le traitement anticoagulant.

2. Variabilité inter individuelle

Les études cliniques et de pharmacocinétique des anticoagulants oraux ont montré que ces substances présentent une très forte variabilité interindividuelle [175]. Cette forte variabilité pourrait être expliquée par les mécanismes d'élimination des AOD. En effet, l'élimination du Dabigatran est majoritairement rénale alors que celle de l'apixaban et du rivaroxaban est mixte. L'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique sont donc des causes majeures de variabilité interindividuelle. Par ailleurs, les patients âgés qui sont potentiellement les principaux utilisateurs des AOD peuvent être insuffisants rénaux. Cette situation pourrait conduire à une

accumulation du médicament et donc un surrisque hémorragique. De ce fait, Les personnes âgées et les insuffisants rénaux sont des populations chez qui un dosage pourrait être utilisé pour garantir une sécurité d'emploi optimale.

3. Les interactions médicamenteuses (IM):

Les AOD sont des substrats de la P-gp, tandis que seuls les Xabans sont métabolisés par la cytochrome P450, en particulier les isoformes CYP3A4/5. Cela peut entraîner des interactions médicamenteuses significatives, notamment avec les inhibiteurs de la P-gp et du CYP3A4. Ces interactions peuvent altérer les concentrations plasmatiques des AOD et influencer les résultats cliniques, comme indiqué dans une étude basée sur les données nationales taïwanaises [176], [177]. Les directives de la FDA recommandent d'éviter ou de réduire la dose lors de l'utilisation concomitante de certains médicaments et suggèrent la mesure des niveaux plasmatiques comme stratégie utile pour guider la prise en charge. Les concentrations plasmatiques dans les plages attendues peuvent garantir la sécurité d'une combinaison de médicaments, tandis qu'un niveau en dehors de ces plages peut nécessiter un ajustement de la dose, un changement de médicament ou l'arrêt du médicament concomitant[174].

4. Écarts entre la Population des essais cliniques et la population cible en conditions réelles

Les essais cliniques, même bien conduits, ont reposé sur une population un peu différente de celle traitée par la suite dans la « vraie vie ». Il y a eu dans les études une sous-représentation des personnes âgées, les principales bénéficiaires des anticoagulants, de sorte que le rapport bénéfice/risque favorable établi par les essais cliniques n'est donc pas forcément applicable à ces patients fragiles [59].

5. Populations à risque

5.1. Les sujets âgés

Les quelques études pharmacologiques réalisées chez les sujet âgés montrent que, à dose égale, l'exposition au médicament (l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques) est augmentée par rapport aux sujets plus jeunes [139], [178], [179], [180]. Les données publiées chez le sujet âgé sont limitées et il n'est pas bien établi quel serait le mécanisme sous-jacent. Des études ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques au pic avec peu de variation de la demi-vie, ce qui pourrait correspondre à une augmentation de la biodisponibilité chez les personnes âgées. Dans d'autres études, on observe plutôt chez le sujet âgé une réduction

de la clairance totale du médicament, mais sans savoir si elle est due à une réduction de l'excrétion rénale ou bien du métabolisme hépatique. Pour ces faits, un suivi des concentrations plasmatiques des AOD dans cette population gériatriques fragiles avec de nombreux facteur de risque hémorragiques et thrombotiques semble être justifié. Il permettra par ailleurs d'évaluer l'efficacité et la sécurité des AOD dans des études en vie-réelle [181].

5.2. Poids corporel extrême

L'obésité a un effet sur les paramètres pharmacocinétiques où le volume de distribution augmente pour les médicaments lipophiliques avec également augmentation des taux de filtration rénale [182], [183].

L'expérience clinique est très restreinte chez les patients pesant moins de 50 kg en comparant l'utilisation des anticoagulants oraux directs chez les patients obèses. Néanmoins, les données existant sur la pharmacocinétique clinique (PK), la pharmacodynamique (PD), l'efficacité et l'innocuité chez les patients atteints d'obésité morbide (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 40 kg/m²) restent relativement limitées car cette population de patients est sous-représentée dans la majorité des essais clinique d'AOD marquants. Les lignes directrices ISTH en 2016 ont stipulé que les AOD ne doivent pas être utilisés chez les patients ayant un IMC > 40 kg/m² ou un poids > 120 kg, car les données cliniques disponibles pour les patients à l'extrême poids sont limitées et si des AOD sont à utilisés chez un patient avec un IMC > 40 kg/m² ou un poids > 120 kg, l'ISTH a suggéré de vérifier les concentrations spécifique du médicament au pic et au creux [184]. Cependant, La mise à jour 2021 de ces même lignes directrices (ISTH) a suggéré que le rivaroxaban ou l'apixaban font partie des options anticoagulantes appropriées pour le traitement quels que soient l'IMC et le poids élevés. L'ISTH a conclu qu'elle reconnaît que des niveaux plasmatiques d'AOD dans les plages d'exposition attendues publiées peuvent rassurer le clinicien traitant, mais compte tenu de l'absence de données de résultats cliniques corrélées quant à ce qui constitue les valeurs cibles thérapeutiques, ils sont actuellement insuffisants pour influencer la prise en charge et elle a recommandé des études supplémentaires pour établir des plages thérapeutiques individuelles pour les AOD [185].

5.3. Insuffisants rénaux

Les quatre AOD sont partiellement éliminés par les reins, le dabigatran étant le plus dépendant (80 %) de l'élimination rénale [128]. Les niveaux d'AOD sont donc inversement liés à la fonction rénale. Par exemple, dans l'essai pivot du dabigatran pour la fibrillation auriculaire, les sujets avec une clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min avaient une concentration

minimale de dabigatran 2,29 fois plus élevée que ceux avec une clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min [17]. À l'inverse, l'edoxaban s'est avéré moins efficace chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et présentant une fonction rénale préservée (c'est-à-dire une clairance de la créatinine > 95 ml/min), probablement en raison de concentrations plasmatiques plus faibles [128]. Chez ces patients avec défaillance de la fonction rénale, la mesure des niveaux plasmatiques d'AOD au pic et au creux d'AOD peuvent être utiles pour orienter la gestion. Par exemple, l'identification des niveaux supérieurs à la plage de traitement peut justifier le passage à un autre AOD qui dépend moins de la clairance rénale, à une autre classe d'anticoagulant tel qu'un AVK, ou arrêt d'anticoagulation en fonction de la clinique, le contexte et l'indication [174].

5.4. Insuffisance hépatique :

Les quatre AOD sont métabolisés de manière variable par le foie, l'apixaban étant le plus dépendant (75 %) et le dabigatran le moins dépendant (20 %) du métabolisme hépatique [186]. D'autant plus, une diminution de la synthèse d'albumine chez les patients atteints d'une pathologie hépatique ne peut affecter les niveaux de médicament libre en fonction du degré auquel chaque agent est lié aux protéines [187]. Les données évidentes sur l'utilisation des AOD chez les patients atteints d'une maladie hépatique modérée ou grave sont limitées. Ces patients ont été exclus des essais cliniques pivots. De petites études rétrospectives ont été rapportées [188], [189], [190], [191], [192].

Selon les recommandations FDA, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les AOD chez les patients avec insuffisance hépatique légère, cependant la prudence ou l'évitement sont recommandés pour l'apixaban, l'edoxaban et le rivaroxaban chez les patients atteints d'une maladie hépatique modérée ou sévère [186]. Les instructions de prescription diffèrent en l'Europe et au Canada. Si un AOD doit être utilisé chez un patient atteint de maladie hépatique grave, la mesure des concentrations au pic et creux à l'état d'équilibre peut être utile pour confirmer que les concentrations de médicaments sont dans la fourchette attendue. Si un niveau est supérieur aux plages thérapeutiques de traitement, il peut être conseillé de passer à un AOD différent qui dépend moins du foie pour son métabolisme ou de passer à une autre classe d'anticoagulant (ex. AVK, héparine de bas poids moléculaire) [174].

6. Situations cliniques à risque

Devant un saignement, un acte invasif programmé ou urgent, Il est donc primordial dans la gestion des hémorragies sous AOD de disposer d'une méthode de dosage des concentrations plasmatiques en urgence.

Dans le cas d'un saignement grave mais non critique, la concentration de 30 ng/ml a été établie comme valeur seuil en dessous de laquelle, il n'y a pas lieu d'employer une antagonisation. Cette concentration a été proposée par le groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) en Mars 2013 [162].

Dans le cas d'une opération à risque hémorragique, si le dosage spécifique est disponible et réalisable dans des délais acceptables, il pourrait apporter une sécurité supplémentaire dans les cas où la pharmacocinétique pourrait être modifiée (insuffisant rénal, personne âgée..) [168].

7. Les patients éligibles à la thrombolyse.

La surveillance des concentrations d'AOD est utile pour évaluer la concentration résiduelle en AOD avant l'injection d'agents IV thrombolytiques. En effet, La directive 2018 de l'American Heart Association/American Stroke Association déconseille l'injection intraveineuse de thrombolytiques (IVT) chez les patients sous AOD qui ont pris leur dernière dose dans les 48 heures précédentes [[193]. Cependant, une récente revue d'experts souligne que l'utilisation du temps écoulé depuis la dernière dose d'anticoagulation comme substitut de la mesure de l'activité des AOD n'est pas toujours fiable en raison de la pharmacocinétique variable entre les patients [194] et de ce fait les auteurs recommandent de procéder à l'IVT si au moins 48 heures se sont écoulées depuis la dernière dose d'AOD et si la clairance de la créatinine est > 50 ml/min. Si le patient ne répond pas à un ou aux deux critères, une évaluation en laboratoire de la concentration d'AOD est recommandée [174], [195].

8. Vérification de l'Observance

En l'absence de suivi biologique, il existe également un risque de perdre le patient de vue ou du moins de ne plus pouvoir assurer un suivi clinique régulier avec pour conséquence un moindre contrôle de la tolérance, des effets indésirables et de l'observance du traitement [170]. Les anticoagulants oraux, de par leurs indications, sont destinés à être prescrits au long cours. Les conséquences thrombotiques d'une inobservance rendent donc l'adhésion au traitement primordial. De plus, ces médicaments sont destinés à une population plutôt âgée ce qui est également dû à leurs indications [117] . Or, cette population a tendance à commettre plus d'erreurs médicamenteuses ce qui augmente le risque d'évènements indésirables [196]. Un

dosage plasmatique des AOD permettrait, tout comme la mesure de l'INR, d'assurer une sécurité d'un point de vue qualitatif (prise ou non prise) et d'un point de vue quantitatif (taux plasmatiques situés dans la zone thérapeutique). Enfin, le suivi des AOD peut également être intéressant pour estimer si le patient est un bon répondeur au traitement [170].

9. Tentative d'autolyse et toxicologie médicolégale

Près de 11 000 intoxications médicamenteuses ont été enregistrées juste à Alger durant les années 2006 au 2011 selon la Société algérienne de toxicologie [197]. Au total 5312 cas d'intoxications médicamenteuses ont été colligés par le centre anti-poisons d'Alger durant l'année 2013, soit 67,2% de l'ensemble des intoxications, c'est la première cause d'intoxication [198]. Dans le cas d'une tentative d'autolyse médicamenteuse, la sévérité du cas dépendra bien évidemment des substances impliquées et donc à disposition immédiate ou rapide du patient. Dans le cas de personnes âgées, les substances sont logiquement celles qui leur sont prescrites. Plusieurs cas d'intoxications impliquant les AOD ont été récemment rapportés dans la littérature [199], [200], [201], [202].

La prise en charge hospitalière d'un patient intoxiqué volontairement complique la tâche des urgentistes. En effet, même si le patient est conscient, selon son état psychique et mental, celui-ci refusera peut être d'indiquer au praticien quelle substance il a absorbé.

La prise en charge hospitalière des patients intoxiqués volontairement représente un défi, car ils peuvent refuser de divulguer les substances ingérées. Les tests d'hémostase classique révéleront fatalement un désordre dans le processus physiologique de la coagulation cependant ils ne sont pas représentatifs de l'intensité de l'anticoagulation. L'apport du laboratoire dans ce contexte sera alors primordial, sur un plan qualitatif et quantitatif. L'identification de la substance permettra d'orienter la prise en charge vers une symptomatique bien particulière, permettant alors de prévoir une dégradation (ou amélioration) de l'état général du patient. Sur un plan quantitatif, le dosage plasmatique doit pouvoir indiquer au clinicien si le patient se situe dans une zone toxique ou infra-toxique [199], [203]. Le suivi dosimétrique au fil du temps permet de comprendre la toxicocinétique du patient et guide les décisions cliniques, notamment en matière d'antagonisation des AOD ou d'instauration d'une hémodialyse, comme recommandé par des directives de 2017 [204].

En 2017, Les recommandations conjointes de la Société Américaine de Pathologie Clinique et la Société Américaine des Science de Laboratoire clinique stipule de ne pas utiliser

les agents de réversion des anticoagulant oral direct spécifique sans identifier l'AOD et estimer sa concentration plasmatique [205].

B. Recommandations concernant l'indication de la mesure des concentrations plasmatiques des AOD

➤ *L'European Medicines Agency (EMA)* a défini la nécessité du contrôle biologique des AOD dans les situations suivantes [206]:

- En cas d'hémorragie spontanée ou traumatique,
- En cas de chirurgie ou de procédure non invasive en urgence,
- Dans le management péri opératoire,
- Avant un traitement fibrinolytique,
- Durant le relais d'un anticoagulant à l'autre,
- Chez les patients suspects d'un surdosage,
- Pour être sûr de la compliance au traitement, en cas de dégradation de la fonction rénale,
- En cas d'interférence médicamenteuse délétère.

Par ailleurs, Des propositions tenant compte du risque hémorragique de l'intervention et des résultats des dosages biologiques ont été établi par plusieurs sociétés savantes. Ils orientent vers la possibilité de réaliser immédiatement le geste ou d'envisager de le différer. Le seuil hémostatique de sécurité pour une intervention à risque hémorragique élevé, défini par le groupe d'intérêt en hémostase et thrombose (GIHT) est à 50 ng/mL et pour les chirurgies à risque très élevé (neurochirurgie ou chirurgie hépatique) à 30 ng/ml [207], [208].

➤ *Le Conseil international de normalisation en hématologie (The International Council for Standardization in Haematology: ICSH)*

Dans sa mise à jour 2021 portants sur les recommandations pour la mesure en laboratoire des AOD, publié en un document consensus en 2018, il a fourni des recommandations sur l'indication des tests biologiques de surveillance des AOD. Ces recommandation sont basées sur des informations provenant de publications évaluées par des pairs sur la mesure en laboratoire des AOD [209], [210] et d'expérience personnelle/avis d'expert de l'auteur contributeur [211] et de bonnes pratiques de laboratoire.

- Ce groupe de travail de l'ICSH reconnaît qu'il n'y a pas suffisamment de données à ce jour pour fournir des recommandations d'ajustement de dose basées uniquement sur les niveaux d'AOD. Néanmoins, les mesures d'AOD peuvent identifier une clairance excessive potentielle ou une accumulation de médicament et pourraient être utilisées dans des situations où le

bénéfice d'une telle mesure est susceptible de l'emporter sur le risque, par exemple, dans des situations non urgentes.

- Plusieurs catégories de patients peuvent bénéficier des mesures du niveau d'AOD pour s'assurer qu'elles se situent dans la plage de concentration observée dans les études pharmacocinétiques lors du développement de médicaments.

- Ce groupe de travail de l'ICSH encourage les laboratoires à fournir des mesures d'AOD en fonction des besoins cliniques. Les résultats d'AOD doivent être utilisés (et interprétés) dans le contexte des antécédents du patient, du type d'AOD, de la dose d'AOD, de la dernière dose et de l'impact potentiel sur la prise en charge clinique (par exemple, intervention chirurgicale, saignement, stratégies d'inversion) [209].

L'indication pour tester les anticoagulants oraux directs selon le niveau de preuve est présentée dans les tableaux en annexe 16 [212].

C. Les méthodes d'évaluation des concentrations plasmatiques en anticoagulants oraux directs

1. Conditions de prélèvements, de traitement et de stockage des échantillons

Il est important et nécessaire de rappeler le rôle essentiel du pré-analytique en biologie médicale et notamment en hémostase. Le tube doit être rempli correctement et ne doit pas être exposé à des températures extrêmes (températures trop basse ou trop élevés) [209].

Étant donné leur rapidité d'action et leur demi-vie courte, la durée séparant la dernière prise et le prélèvement sont d'importance capitale pour l'interprétation des résultats [212].

Le tableau présent en annexe 17, fourni par le Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la thrombose (GEHT), reprend les grandes lignes des conditions pré-analytiques à appliquer aux tests standards d'hémostase qui sont exigeantes et qui peuvent être extrapolées en première intention au dosage des anticoagulants oraux directs [213].

1.1. Prélèvement de l'échantillon

▪ Le prélèvement se fait par ponction au niveau de la veine antécubitale au moyen d'une aiguille de 19 à 21 G

▪ La détection ou quantification des AOD au laboratoire d'hémostase requiert un échantillon de plasma citraté pauvre en plaquette. En effet, Les mesures sériques avaient tendance à être plus élevées que les mesures plasmatiques lorsque des méthodes chromogéniques anti-FXa sont utilisées.

▪ Le plasma préparé à partir de citrate de sodium à 3,2 % (citrate de calcium 10⁹ mM, ratio1/9) peut être utilisé pour les dosages quantitatifs et qualitatifs basés sur les tests coagulométriques (chronométriques) et chromogéniques.

▪ Les techniques de spectrométrie de masse peuvent être réalisées sur un sérum ou le plasma d'échantillons anticoagulés à l'héparine, à l'EDTA, au citrate et au Lithium.

1.2. Délai de traitement des échantillons et conservation

▪ Il convient de centrifuger au plus vite les échantillons après collecte pendant au moins 15 minutes à un minimum de 1500 g (une double centrifugation doit être réalisée lorsque l'analyse ne peut être faite immédiatement).

▪ Les échantillons de sang total citraté doivent être traités dans les 4 heures suivant le prélèvement.

▪ Pour la détection de l'activité anti-IIa du dabigatran avec des tests fonctionnels (par exemple, temps de thrombine dilué [dTT], le plasma peut être conservé jusqu'à 24 heures à température ambiante, cependant lorsque l'évaluation est basée sur la mesure par le test du temps de thrombine (TT), la stabilité est de 4h.

▪ Pour les tests basés sur une activité anti-Xa (rivaroxaban et apixaban) le plasma peut être conservé jusqu'à 8 heures à température ambiante.

▪ Les échantillons de plasma pour le dabigatran qui ne peuvent pas être testés dans les 24 heures suivant le prélèvement doivent être congelés (stabilité de 14 mois ou plus s'ils sont maintenus à -20 °C ou moins) à l'aide de congélateurs surveillés.

▪ Les échantillons de plasma pour les AOD anti-FXa qui ne peuvent pas être testés dans les 8 heures suivant le prélèvement doivent être réfrigérés (stabilité de 48 heures à +5C°) ou congelés (stabilité de 30 jours ou plus s'ils sont maintenus à - 20 C° ou moins) à l'aide de congélateurs surveillés.

▪ Pour un stockage à plus long terme, la conservation s'effectue à maximum - 70 C°

▪ Les données suggèrent qu'au moins trois cycles de congélation-décongélation pourraient être effectués sans perte significative d'activité [209], [214].

1.3. Moment de prélèvement :

Le moment de prélèvement est un élément important à prendre en compte. En effet, le délai entre l'heure de la prise du médicament et l'heure du prélèvement sanguin va fortement influencer les résultats des tests biologiques et donc leur interprétation [215].

➤ Si la mesure de l'activité anticoagulante est demandée dans le cadre d'un monitoring des concentrations, hors situation d'urgence, le prélèvement pourra se faire:

- soit au moment du pic de la concentration plasmatique (C_{max} ou C_{pic}) s'il s'agit d'évaluer la réponse anticoagulante du patient

- soit à la concentration résiduelle (C_{min} ou C_{creux}), juste avant la nouvelle prise du traitement, lorsqu'un surdosage est suspecté [216].

➤ Dans une situation d'urgence, lorsque le clinicien n'a pas le choix sur l'heure du prélèvement par rapport à l'heure de la prise du traitement, le résultat du test doit être interprété en prenant en compte l'heure de la dernière prise, la demi-vie du médicament et les facteurs potentiels pouvant influencer la pharmacocinétique du médicament [215].

Il est conseillé de réaliser le dosage correspondant à la concentration résiduelle 20 à 28 heures après la dernière prise en cas d'une prise par jour, et 10 à 16 heures en cas de deux prises par jour. Les dosages correspondant aux concentrations maximales se font entre 2 et 4 h selon le t_{max} de chaque médicament [212].

2. Méthodes d'évaluation des concentrations plasmatiques en anticoagulants oraux directs

2.1. Les méthodes qualitatives

2.1.1. Tests d'hémostase de routine :

En raison de leur activité directe anti-FIIa ou anti-FXa, les AOD peuvent interférer avec la plupart des tests d'hémostase coagulométriques. De nombreuses études réalisées à l'aide de plasmas normaux dopés ou de plasmas de patients ex vivo ou de volontaires sains ont montré que l'effet des AOD sur les tests de coagulation dépend du réactif ainsi que du médicament, avec une grande variabilité interindividuelle.

Les premières recommandations suggérant que les laboratoires pourraient évaluer localement la sensibilité du taux de prothrombine (TP) et temps de thromboplastine partielle

activée (APTT ou TCA) aux AOD, cependant, ces réactifs utilisant des calibrants et des contrôles commerciaux peuvent ne pas être optimales. Les techniques coagulométriques peuvent surestimer la sensibilité des réactifs aux AOD en raison des variations de la matrice (par exemple, résultat biaisé en raison de composants autres que l'analyte ciblé, le calibrant peut avoir une concentration de citrate autre que 3,2 % par variation de la concentration de citrate des étalons fabriqués par rapport à celle utilisé pour le dosage TP ou TCA ou peut-être dû au processus de lyophilisation appliqué au matériau de l'étalon) et ainsi fournir de fausses affirmations selon lesquelles un TP et/ou un TCA normal signifie l'absence de l'AOD [347].

Les inhibiteurs de la coagulation ou les modifications endogènes des taux de facteurs de coagulation peuvent également affecter le TP et le TCA, expliquant le manque de spécificité de ces derniers pour la mesure de l'anticoagulation des AOD [136].

2.1.1.1. Le temps de quick (TQ) et taux de thromboplastine (TP) (en anglais PT pour prothrombin time):

Principe:

Le Temps de Quick (TQ) est le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes auquel on ajoute de la thromboplastine calcique (contenant du facteur tissulaire, des phospholipides, du calcium, ainsi qu'un inhibiteur d'héparine comme le polybrène) (Figure 46). La valeur obtenue est rapportée sur une droite de calibration afin d'obtenir le taux de prothrombine (TP), exprimé en pourcentage d'activité. On peut aussi exprimer les résultats en ratio (en anglais PR pour Prothrombin Ratio). L'INR est un ratio normalisé calculé à partir du TQ ; il est réservé aux patients traités par AVK et permet de s'affranchir de la variabilité inter-réactif.

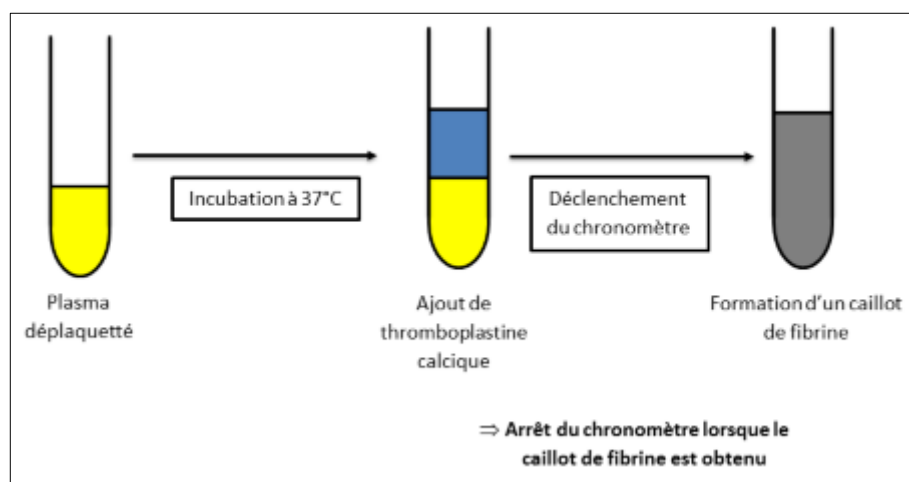


Figure 46: Détermination du temps de Quick (TQ)

2.1.1.2. Temps de Céphaline avec Activateur (TCA) en anglais aPTT pour Activated Partial Thromboplastin Time)

Principe

Le TCA (Temps de Céphaline + activateur) est le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes, auquel on ajoute des phospholipides, un activateur du système contact de la coagulation et du calcium (figure 47). Il existe différents types de réactifs commercialisés, en fonction du type d'activateur utilisé et de la teneur en phospholipides.

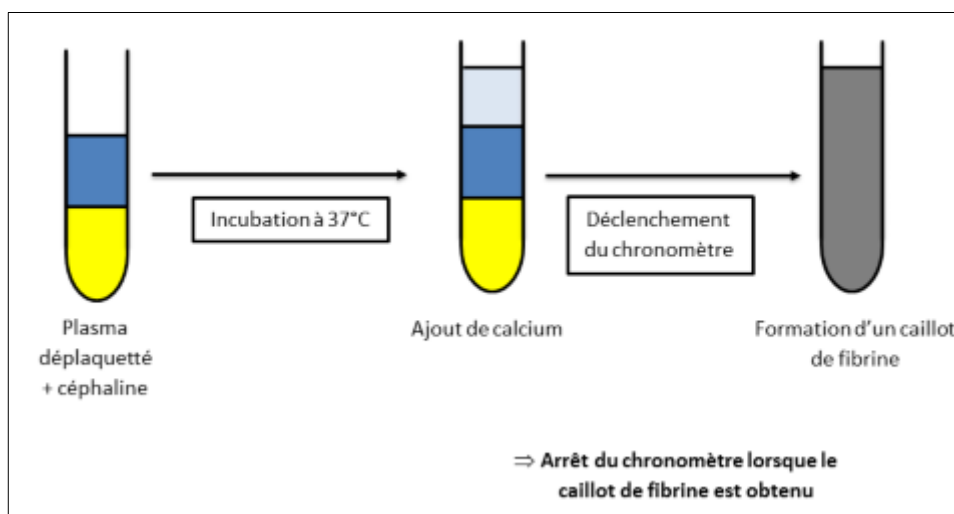


Figure 47: Détermination du temps de Céphaline Activée

2.1.1.3. Temps de thrombine (TT)

Principe:

Le temps de thrombine correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté, auquel on ajoute une quantité déterminée de thrombine (suffisamment peu concentrée pour être sensible aux traitements anti-IIa). Il est exprimé en secondes ou en ratio par rapport au temps obtenu avec un plasma témoin (Figure 48).

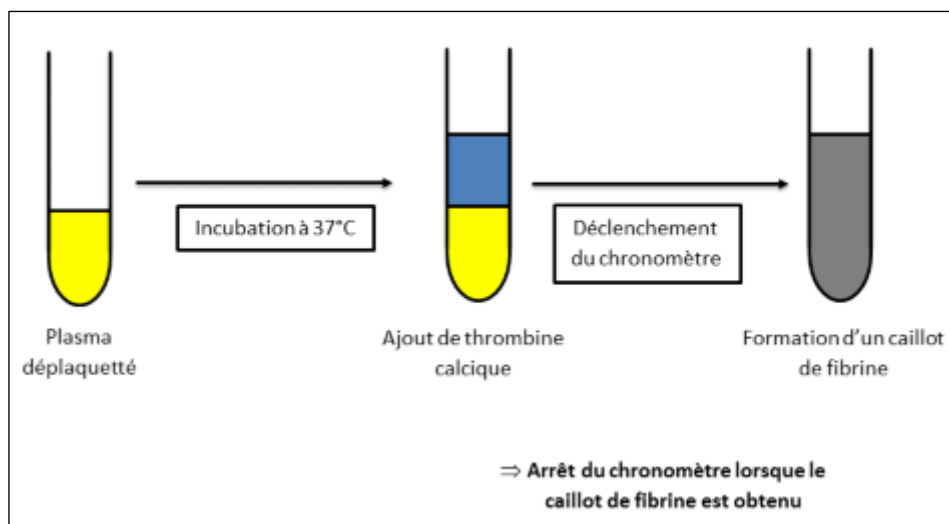


Figure 48: Détermination du temps de thrombine

Le TT présente plusieurs avantages par rapport au TCA car il n'est pas influencé par les déficits en facteurs (excepté en fibrinogène), ni par la présence d'un anticoagulant lupique, ni par l'élévation du facteur VIII (FVIII) dans les contextes inflammatoires. Cependant, il reste sensible aux variables analytiques, ce qui rend difficile sa standardisation [214].

Le TT peut également être allongé en présence d'autres inhibiteurs de la thrombine : l'héparine (HNF surtout), l'hirudine ou l'argatroban ; ainsi que dans d'autres situations pathologiques comme la dysfibrinogénémie, la coagulation intravasculaire disséminée ou la fibrinolyse.

2.1.1.4. International Normalised Ratio (INR)

Le rapport international normalisé (INR) et l'indice de sensibilité international (ISI) étant basés sur la sensibilité aux AVK, le TP ne doit pas être exprimé en INR chez les patients traités par AOD. Bien que des efforts pour normaliser les méthodes TP en créant un ISI pour le rivaroxaban, analogue à l'ISI pour les AVK, aient été publiés, cette pratique n'a pas été largement adoptée et n'a pas été démontrée applicable aux mesures TP des AOD [173], [217]. Il faut réserver l'utilisation de l'INR à la surveillance des traitements par AVK pour laquelle il a été conçu il y a des années. Enfin, la zone thérapeutique d'INR entre 2 et 3 établie pour les AVK ne s'applique pas au rivaroxaban [78].

2.1.1.5. Effet des AOD sur les tests d'hémostase usuels (TP, TCA, TT)

L'utilisation des AOD a provoqué un bouleversement dans la stratégie de surveillance et dans l'utilisation des tests de coagulation traditionnels. Les AOD sont actifs sur la voie commune de la coagulation. On peut donc envisager que l'utilisation du TCA et du TQ (ou du TP) pourrait être intéressante pour connaître, dans certaines circonstances données, le statut hémostatique d'un patient sous ces antithrombotiques oraux directs.

➤ Dabigatran

• Temps de thrombine (TT)

Le TT est très sensible à la présence de dabigatran. Des concentrations de dabigatran à 50 ng/mL ou plus produisent généralement un TT supérieur à la limite normale supérieure de mesure, selon le réactif utilisé. Un TT normal suggère que peu ou pas de dabigatran est présent, mais un TT prolongé n'équivaut pas nécessairement à un niveau élevé de dabigatran[218]. Malgré sa très grande sensibilité au dabigatran, le TT ne peut pas être utilisé pour la quantification de l'activité anticoagulante mais permet d'exclure avec certitude des taux plasmatiques significatifs (en cas de TT normal, un effet anticoagulant cliniquement pertinent du dabigatran peut être exclu).

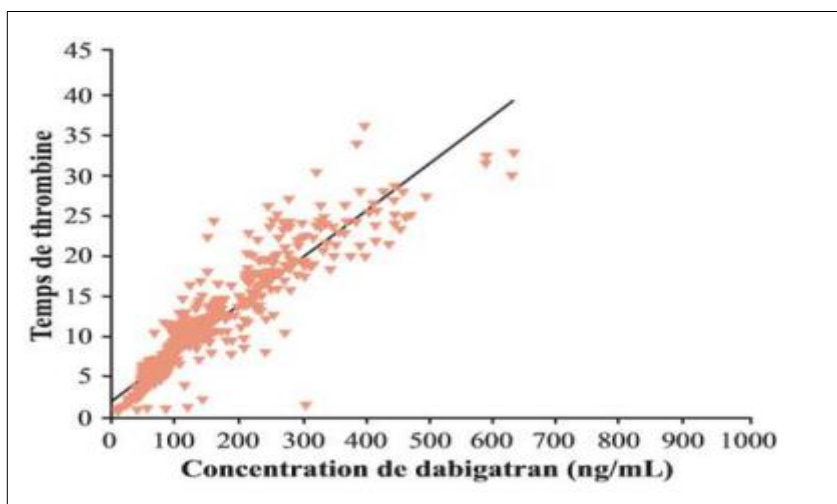


Figure 49: Corrélation du TT en fonction de la concentration plasmatique de Dabigatran [217]

• Temps de céphaline activateur (TCA)

La courbe obtenue à partir de la variation du TCA en fonction de la concentration en dabigatran n'est pas linéaire: la courbe atteint un plateau pour des concentrations hautes de dabigatran (aux alentours de 200 ng/mL) (figure 50). Ainsi, paradoxalement, le TCA est a priori plus sensible à des taux faibles de dabigatran (TCA allongé), mais lorsque les doses augmentent cette sensibilité s'amointrit [73], [218], [219].

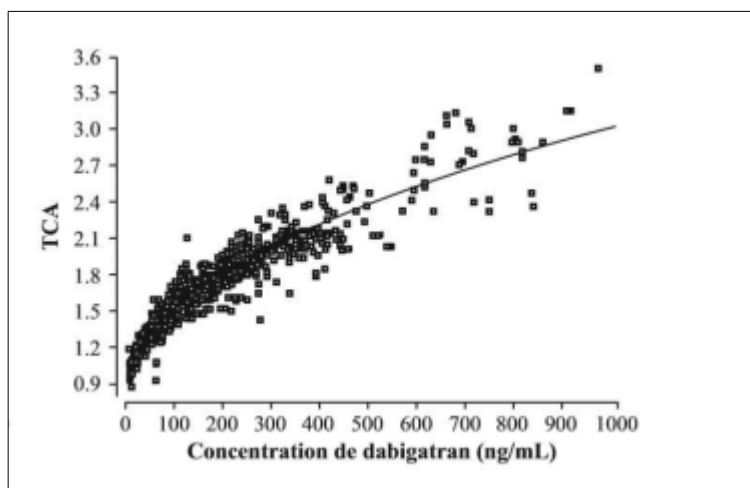


Figure 50: Corrélation du TCA en fonction de la concentration plasmatique de Dabigatran [217]

Ce test ne peut être utilisé pour mesurer directement la concentration plasmatique. En effet, il s'agit avant tout d'un test d'appréciation globale de la coagulation, de sensibilité limitée, et particulièrement sensible aux variables pré-analytiques et biologiques. Chaque laboratoire doit donc être conscient de la sensibilité aux AOD du réactif qu'il utilise et doit définir ses propres seuils pour les résultats, qu'ils soient exprimés en termes de temps (secondes) ou de ratio [214].

- **Taux de prothrombine (TP):**

Le dabigatran prolonge le TP de manière concentration-dépendante (figure 51), avec une grande variabilité entre les réactifs [209].

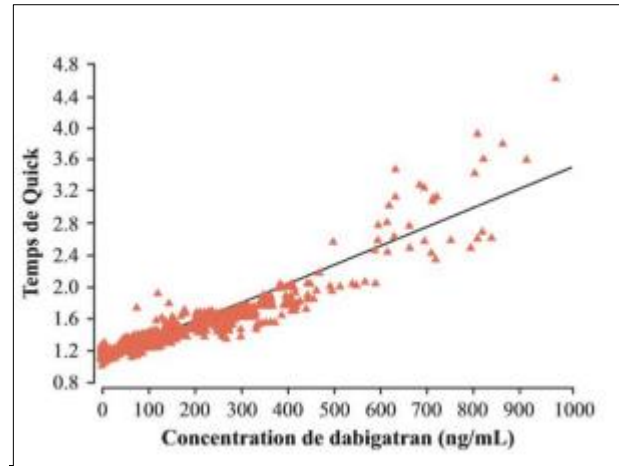


Figure 51: Corrélation du TQ en fonction de la concentration plasmatique de Dabigatran [217]

Cependant, le TP est moins sensible que le TCA au dabigatran, avec une variabilité inter-réactifs qui semble plus marquée. Comme il peut être influencé par d'autres pathologies tels que l'inflammation, l'hypovitaminose K ou encore des atteintes hépatiques importantes. Son intérêt reste ici très limité [220]. De ce fait, il n'est pas un test fiable pour les patients traités par dabigatran, et son expression en INR peut conduire à de « fausses » interprétations par similitude aux AVK. Il n'est dès lors pas recommandé de suivre les patients sous dabigatran par l'INR ou le TP [214].

➤ **Rivaroxaban:**

• **Taux de prothrombine (TP):**

Le temps de Quick (TQ) est décrit comme sensible à l'effet du rivaroxaban (Perzborn2005), avec, chez les sujets traités, un allongement du TQ (qui correspond à une diminution du TP) proportionnel et linéaire avec la concentration circulante (figure 52), variable selon le réactif utilisé [214], [221], [222]. Il existe une grande variabilité inter-réactif thromboplastine qui peut aller jusqu'à 40% [223].

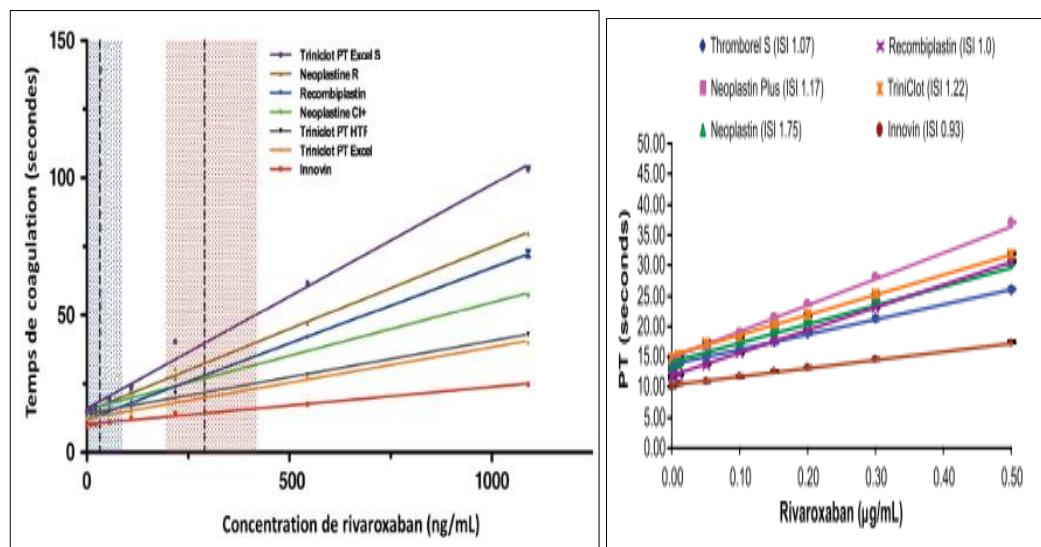
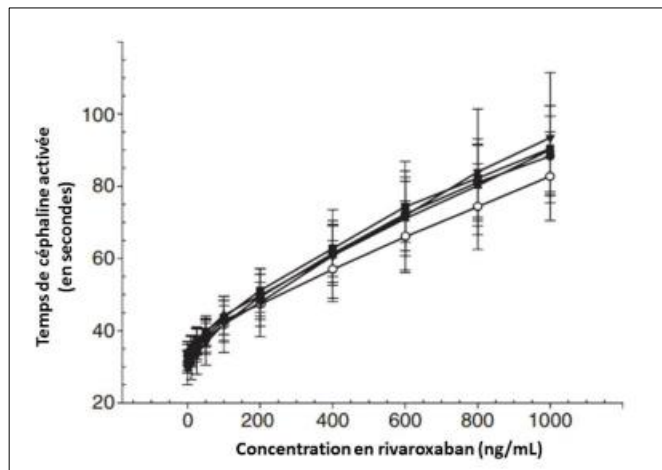


Figure 52: Influence du Rivaroxaban sur le temps de Quick (TQ) et le taux de prothrombine (TP) [221], [222]

L'ISTH recommande l'utilisation du TP pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation, mais rappelle que le TP ne permet pas la quantification des concentrations plasmatiques de rivaroxaban [214]. Rappelons également que tout autre facteur susceptible d'influencer le TP risque de perturber le test et de mener à une interprétation erronée [209].

• Temps de céphaline activateur (TCA)

Le rivaroxaban allonge modérément le TCA et ce de façon non linéaire. Cet allongement est proportionnel à la dose administrée[79], [221], [224], [225]. Le TCA est donc relativement sensible au rivaroxaban (figure 53) [217].



Les 5 réactifs de TCA étudiés sont: Triniclot aPTT H®S (o), Actin FSL® (●), PTT-Automate® (□), APTT-SP® (▲) et DG-APTT® (▼). Les résultats montrent la médiane ± l'écart-type.

Figure 53: Effet du Rivaroxaban sur le temps de céphaline activée chez des individus sains, à l'aide de 5 réactifs différents [225]

• Temps de thrombine:

Le rivaroxaban ne présente pas d'effet sur le TT (Figure 54) [215], [222].

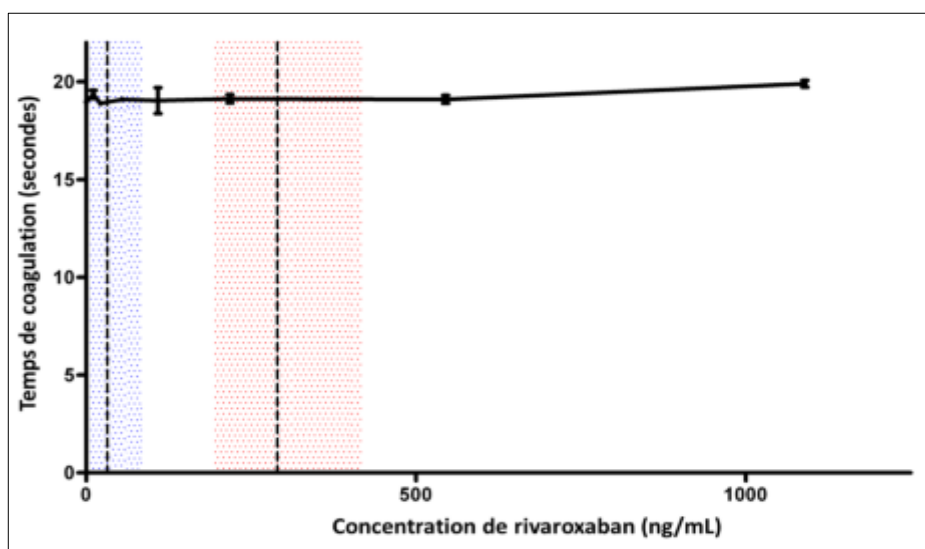


Figure 54: Influence du Rivaroxaban sur le temps de thrombine (TT)[222]

➤ **Apixaban**

• **Taux de prothrombine (TP):**

Concernant l'apixaban, le TQ reste peu impacté et les différents réactifs de TP présentent une sensibilité différente à l'apixaban. En effet, le TP peut être tout à fait normal pour des gammes de concentration thérapeutique et ne peut renseigner le clinicien que sur une prise éventuelle du traitement (si le réactif est suffisamment sensible), mais absolument pas sur la concentration plasmatique [214]. Le TP peut être normal (rapport <1,20) avec des concentrations d'apixaban jusqu'à 200 ng/ml. Il faut toutefois tenir compte là-aussi de la variabilité inter-réactif [209]. Rappelons également que tout autre facteur susceptible d'influencer le TP risque de perturber le test et de mener à une interprétation erronée.

• **Temps de céphaline activé**

Le TCA semble très peu sensible à l'apixaban: des concentrations allant jusqu'à 500 ng/mL n'ont pas augmenté le temps de coagulation de façon significative, et ce avec plusieurs réactifs différents étudiés [226].

• **Temps de thrombine :**

L'apixaban n'influence pas le TT [214].

➤ **Edoxaban**

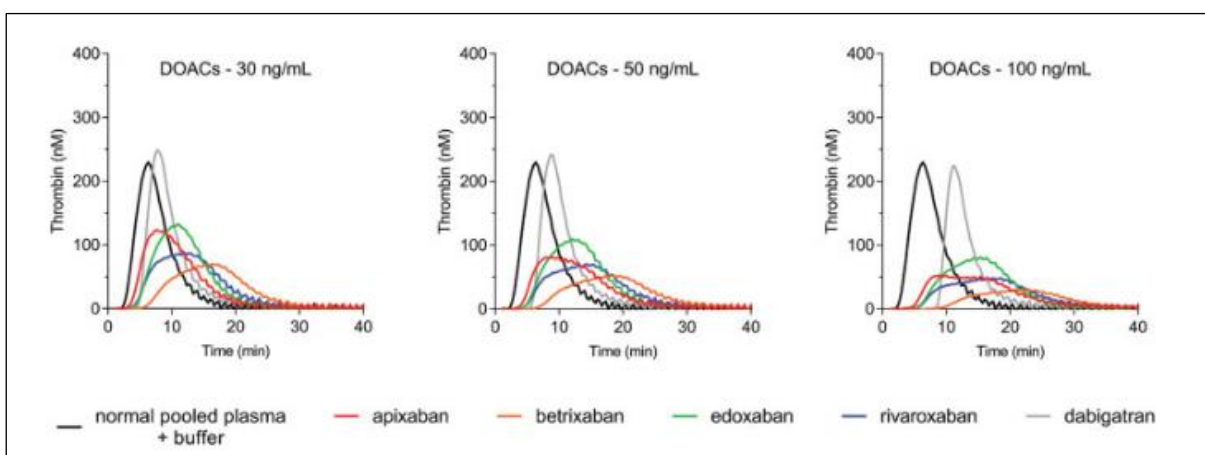
Le TP est plus sensible que le TCA à l'edoxaban, avec une sensibilité insuffisante à de faibles niveaux de médicament sous traitement (30 ng/mL). La prolongation du TP dépend de la concentration et du réactif, les concentrations d'edoxaban étant nécessaires pour doubler le TP variant de 97 à 296 ng/mL [209].

Les caractéristiques des tests de coagulation pour l'estimation des concentrations plasmatiques d'AOD ainsi que l'influence du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban sur les différents tests de coagulation sont résumées en annexe 18,19.

2.1.2. Autres tests de dépistage (screening)

2.1.2.1. Test de génération de thrombine (TGT) (en anglais TGA pour Thrombin Generation Assay),

Dans le TGT, on ajoute au plasma citraté, un réactif qui va permettre de déclencher la coagulation (par exemple du facteur tissulaire, avec ou sans calcium et phospholipides), puis la thrombine formée va pouvoir cliver un substrat comportant un fluorophore ou un groupement chromogène. Le signal produit est enregistré soit par fluorimétrie soit par colorimétrie, selon la méthode utilisée. L'intérêt de ce test par rapport aux temps de coagulation classiques est d'étudier la formation de la thrombine en tenant compte de l'ensemble des facteurs de la coagulation (y compris les facteurs inhibiteurs).



Remarque: La génération de thrombine a été déclenchée par un facteur tissulaire de 5 pM avec des phospholipides de 4 μ M en l'absence de thrombomoduline exogène ou de protéine C activée exogène.

Figure 55: Paramètres thrombographiques du test de génération de thrombine et changements représentatifs à des concentrations pertinentes d'AOD [222]

Il a été montré que le dabigatran induit un retard, voire une inhibition de la génération de thrombine, de façon concentration-dépendante. Cependant cette méthode n'a pas sa place en routine et le dabigatran à faible concentration peut augmenter faussement la quantité de thrombine mesurée, par formation d'un complexe alpha 2-macroglobuline/thrombine inactif [222]. Comme pour le dabigatran, le rivaroxaban allonge le TGT [190]. Cependant, ce test manque de spécificité

2.1.2.2. Temps de Venin de Vipère Russel Dilué (dRVVT)

Le test est basé sur la capacité de l'endopeptidase contenue dans le venin de vipère à cliver le facteur X en facteur Xa, en présence d'une faible quantité de phospholipides et de calcium, activant ainsi la cascade de la coagulation.

On a montré un allongement concentration-dépendant du dRVVT en présence de dabigatran, mais le test n'est capable de fournir qu'une estimation de l'intensité de l'activité anticoagulante et aurait tendance à surestimer les concentrations plasmatiques en AOD. Comme pour le dabigatran, le rivaroxaban allonge le dRVVT. Cependant, ce test manque de spécificité[227].

2.1.2.3. Tests viscoélastiques

Ces tests en sang total ont l'avantage d'être réalisables au lit du malade. On peut citer la thromboélastométrie rotationnelle (ROTEM) et la thromboélastographie (TEG) [228]. L'impact des AOD sur ces tests a été étudié, mais ils manquent de spécificité et de standardisation.

On peut également citer l'ACT (Activated clotting time), basé sur le même principe que le TCA mais réalisé en sang total donc sans addition de calcium ou phospholipides. Les données existantes sont limitées, mais il semble y avoir une relation linéaire entre l'ACT et la concentration en dabigatran jusqu'à 250 ng/mL environ, puis la courbe tend vers un plateau. Le test est donc soumis aux mêmes limites que le TCA [73].

2.1.3. Test à usage unique ou Point Of Care Test (POCT)

L'utilisation généralisée des AOD et la nécessité d'une détermination urgente dans les situations cliniques spécifiques susmentionnées ont incité plusieurs chercheurs et fabricants à poursuivre les technologies POCT pour mesurer (ou quantifier) l'effet AOD. Bien que les résultats préliminaires soient prometteurs, les lacunes incluent l'utilisation d'un modèle animal, ou de sang enrichi in vitro, les données d'une petite série de patients et seulement d'un nombre limité d'AOD évalués. De plus, ces méthodes semblent être loin de la mise en œuvre clinique réelle car aucun n'a subi les rigueurs des essais cliniques de dispositifs in vitro (DIV) [211].

Récemment, un test urinaire pour les AOD a été développé par une société allemande, DOASENSE. Ce test permet une estimation rapide de la concentration des AOD et ne nécessite aucun appareillage spécialisé : cette méthode utilise une bandelette à usage unique et est semblable à un test de grossesse. Si les anticoagulants anti-IIa ou/et anti-Xa sont présents dans l'urine, ils colorent une zone spécifique du test, marquant ainsi la positivité. Même si des AOD

dont la présence est recherchée ne sont pas majoritairement excrétés par voie urinaire, cette méthode reste efficace, puisque la concentration des AOD dans l'urine est supérieure à la concentration sanguine, évaluée sur plasma. En effet, le volume de distribution des AOD est plus faible dans l'urine que dans le sang, en raison des liaisons non spécifiques moins nombreuses [229].

Le moyen le plus précis d'évaluer l'exposition aux AOD consiste à mesurer la concentration à l'aide de LC-MS/MS ou des méthodes calibrées coagulométriques ou chromogéniques. La disponibilité et la complexité associées aux tests LC-MS/MS peuvent limiter son utilisation généralisée, tandis que les méthodes basées sur les tests d'hémostase coagulométriques ou chromogéniques peuvent être adaptées aux analyseurs de coagulation automatisés [209].

2.2. Les méthodes quantitatives

2.2.1. Les méthodes hémostatiques

Les méthodes d'hémostase sont les plus utilisées en urgence. Elles reposent sur des tests anti-IIa ou anti-Xa spécialement adaptés pour les AOD. À l'aide de trousse de calibration et de contrôles propres à chaque médicament, ces tests sont relativement simples, rapides et automatisables, de coût supérieur à celui de la mesure d'une héparine par l'activité anti-Xa ou anti-IIa [230].

2.2.1.1. Les méthodes de quantification des inhibiteurs directs de thrombine ou anti-IIa (DTIs):

Pour la mesure de l'activité anti-IIa des inhibiteurs directs de thrombine, deux types de tests sont disponibles, les uns basés sur l'inhibition de thrombine et les autres sur une activation par l'écarine. Dans chacune des catégories, il existe des tests chromométriques et des tests chromogéniques. Certains tests chromogéniques basés sur l'inhibition de la thrombine contiennent un agent neutralisant l'héparine, ce qui permet de les utiliser en cas de relai. L'écarine est un venin transformant la prothrombine en meizothrombine qui peut être inhibée par les inhibiteurs directs de thrombine mais pas par les héparines. Les tests utilisant ce venin sont donc spécifiques des inhibiteurs directs de thrombine. Les tests chromométriques à l'écarine, contrairement aux tests chromogéniques avec ce même venin, sont sensibles à la concentration en fibrinogène et aux déficits en facteur II [231].

Les méthodes publiées pour mesurer les inhibiteurs directs de la thrombine (DTIs) comprennent le temps de coagulation de l'écarine (ECT), le dosage chromogénique de l'écarine

(ECA), le dosage chromogénique anti-FIIa (C-FIIa) et le dTT. Chacune de ces méthodes peut potentiellement être utilisée pour quantifier le dabigatran, lorsqu'elle est calibrée de manière appropriée.

a- Le Temps d'écarine ou temps de coagulation à l'écarine (en anglais Ecarin Clotting time ou ECT) :

Principe :

Les méthodes basées sur l'écarine permettent une mesure de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine (Dabigatran, Hirudine, bivaluridine, argatroban) en utilisant l'écarine, une métalloprotéase de la vipère à écailles de scie, *Echis carinatus*, qui convertit la prothrombine en meizothrombine, un précurseur instable de la thrombine, qui peut être inhibée par les DTIs, mais pas par l'héparine et insensible à l'antithrombine [232].

ECT est une méthode chronométrique: l'écarine est ajoutée au plasma citraté, puis le temps de formation du caillot est mesuré. Le signal mesuré est donc proportionnel à la concentration de médicament anti-IIa direct, tel que le dabigatran ainsi que ses métabolites actifs [209].

Performances et limites du test :

Il existe une relation linéaire entre la concentration de dabigatran et les résultats ECT. Avec l'utilisation de calibrateurs commerciaux, il présente une bonne corrélation avec LC-MS/MS.

Pour des concentrations élevées de médicament, le plasma du patient est dilué 1: 1 avec du plasma normal poolé (NPP). L'imprécision rapportée est inférieure à 5 % [209].

Les déficiences en fibrinogène et en prothrombine (facteur II) peuvent avoir un impact sur la précision du test [233].

b- Le test chromogénique à l'écarine (en anglais Ecarin Chromogenic Assay ou ECA):

Principe :

ECA est une modification de l'ECT indépendante du fibrinogène et atténuant la limite liée au facteur prothrombine observée avec l'ECT. Un dosage chromogénique de l'activité anti-thrombine plasmatique. Le test fait appel à l'utilisation de prothrombine, de substrat chromogénique et à de l'écarine. L'écarine présente la propriété de transformer la prothrombine

en meizothrombine. La meizothrombine produite est, quant à elle, capable de cliver le substrat chromogénique ajouté à la préparation. Mais elle est inhibée en présence d'anticoagulants anti-IIa directs, dont le dabigatran.

L'ECA consiste donc en une compétition entre 2 systèmes (Figure 56):

- la meizothrombine (issue de l'action de l'écarine sur la prothrombine) scinde un substrat chromogénique et produit une molécule chromogène, la paranitroanilline ;
- le dabigatran inhibe l'activité naturelle de la meizothrombine de manière proportionnelle à sa concentration plasmatique.

La lecture de la densité optique à 405 nm permet de déterminer la concentration de paranitroanilline produite, qui est inversement proportionnelle à la concentration de dabigatran qui sera rendue en ng/ml [209].

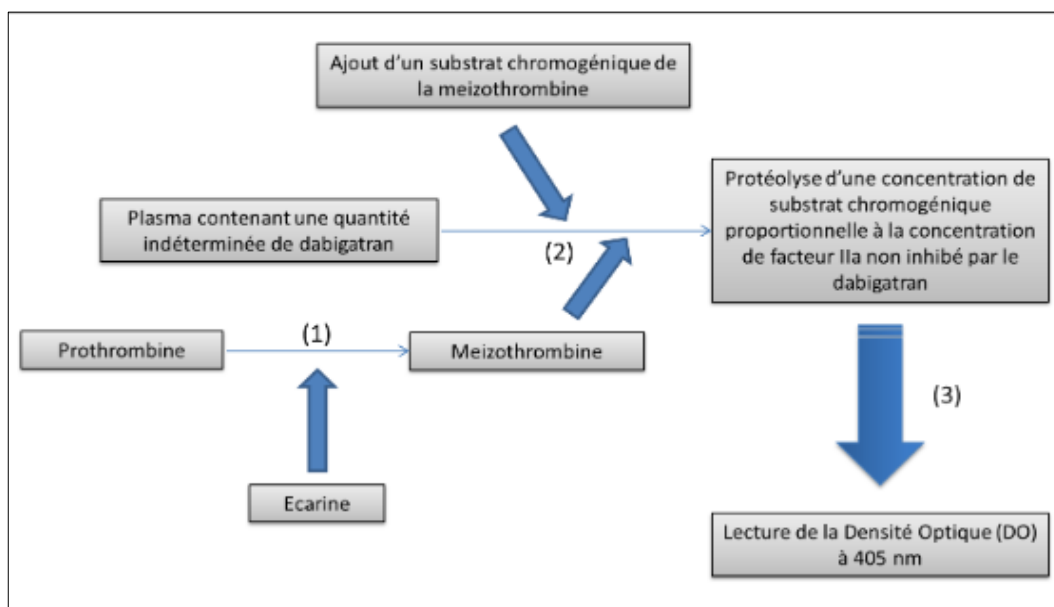


Figure 56: Dosage plasmatique du Dabigatran par la technique de l'Ecarin Chromogénique Assay [231]

Performances et limites du test :

L'échantillon du patient va être pré-dilué avec un tampon contenant de la prothrombine pour atténuer les limites liées au facteur de prothrombine comme a été rapporté avec l'ECT. Comme l'ECA n'est pas un test basé sur la coagulométrie, la formation de la fibrine à partir du fibrinogène n'est pas mesurée et par conséquent, les taux de fibrinogène n'influencent pas ce test.

Lorsque l'ECA est calibré à l'aide d'un calibrant commercial spécifique pour le dabigatran, il existe une bonne corrélation avec LC-MS/MS. On a rapporté une LLOD allant à 15 ng/ml, une imprécision intra-série inférieure à 5 % et une imprécision inter-séries de 6 à 16 % en utilisant un contrôle qualité [234].

Ces deux tests ECT et ECA sont entravés par une disponibilité limitée, un manque de standardisation et une variabilité de la sensibilité au dabigatran entre les différents lots d'écarine [231].

c- Dosage chromogénique anti-IIa (C-FIIa)

Plusieurs kits commerciaux sont disponibles pour mesurer le dabigatran en utilisant des méthodes de dosage chromogénique anti-FIIa (C-FIIa). Semblable à l'ECA, un substrat spécifique de la thrombine est ajouté à des échantillons de plasma pur ou dilué et incubé pendant un certain temps (≈ 2 minutes). Un réactif de thrombine est ensuite ajouté et le test est lu soit cinétiquement, soit la réaction est arrêtée à l'aide d'une solution acide ou alcaline. Les kits peuvent contenir un agent neutralisant de l'héparine qui peut être utilisé chez les patients sous traitement de transition. Lorsque le médicament est calibré, le C-FIIa démontre une bonne corrélation avec LCMS/MS ($R^2 = 0,96$ pour les échantillons contenant < 150 ng/mL dabigatran), avec une imprécision entre les séries inférieure à 5 % et une LLOD d'environ 15 ng/mL, qui peut être encore réduite en modifiant le test.

d- Temps de thrombine dilué (dTT)

Principe :

Dans le TT dilué, la sensibilité excessive du TT est surmontée en diluant l'échantillon du patient avec du plasma normal. Il s'agit d'une méthode chronométrique qui consiste à mesurer la capacité d'un échantillon de plasma à inhiber une quantité définie de thrombine. L'échantillon à tester est ajouté à un pool de plasma témoin. La coagulation est ensuite initiée par ajout de thrombine humaine, très purifiée, essentiellement sous forme d' α -thrombine. Le temps de coagulation obtenu est fonction de la concentration de dabigatran dans le plasma testé (Figure 57) [235].

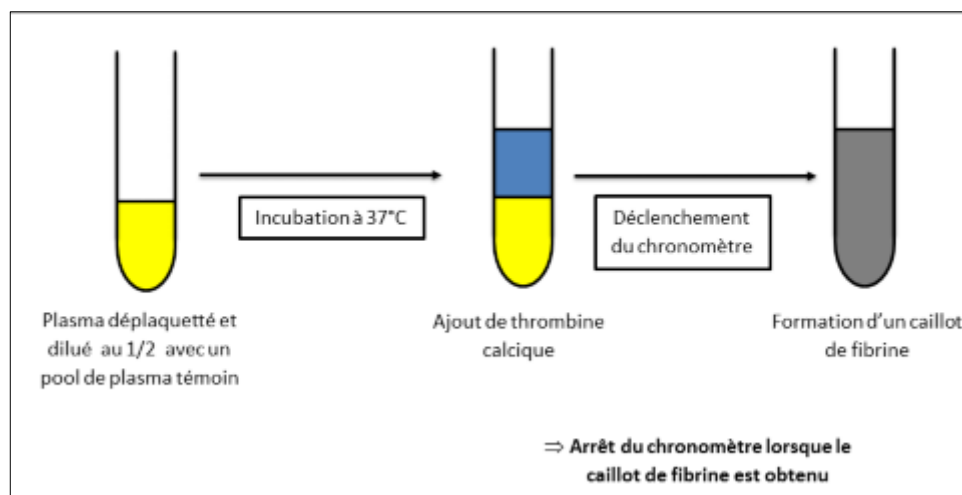


Figure 57: Dosage plasmatique du Dabigatran par le diluted Thrombin Time (dTT)

Performances et limites du test :

Chez les patients traités avec du dabigatran, une forte corrélation entre le dTT et la LC-MS/MS a été rapportée. Les tests commerciaux rapportent des plages de LLOD de 2 à 8 ng/mL et des plages de LLOQ de 20 à 30 ng/mL. La LLOD et la LLOQ peuvent être améliorées avec l'utilisation d'une dilution d'échantillon plus faible avec NPP et l'utilisation de calibrateurs et de contrôles spécifiques [209].

Le TT dilué présente un degré élevé de linéarité avec la concentration plasmatique de dabigatran sur une large gamme de niveaux (r^2 0,92 à 0,99) [235].

2.2.1.2. Les méthodes de quantification des inhibiteurs directs du facteur Xa ou anti-Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban

a- Test chromogénique anti-Xa (C-FXa) avec calibration spécifique pour AOD

Principe :

Le principe est identique à celui de la détermination de l'activité anti-Xa de l'héparine ou du fondaparinux : il s'agit d'une méthode amidolytique (ou chromogénique) dans laquelle une concentration définie de facteur X activé et un substrat chromogénique sont ajoutés au plasma du patient (Figure 58). Il y a alors compétition entre 2 systèmes :

- le FXa scinde un substrat chromogénique et produit une molécule chromogène, la para-nitroanilline ;

- le rivaroxaban ou l'apixaban inhibent l'activité naturelle du facteur X activé de manière proportionnelle à leur concentration plasmatique.

La lecture de la densité optique à 405 nm, générée par minute (OD/min), permet de déterminer la concentration de para-nitroanilline produite qui est inversement proportionnelle à la concentration de rivaroxaban ou d'apixaban dans l'échantillon.

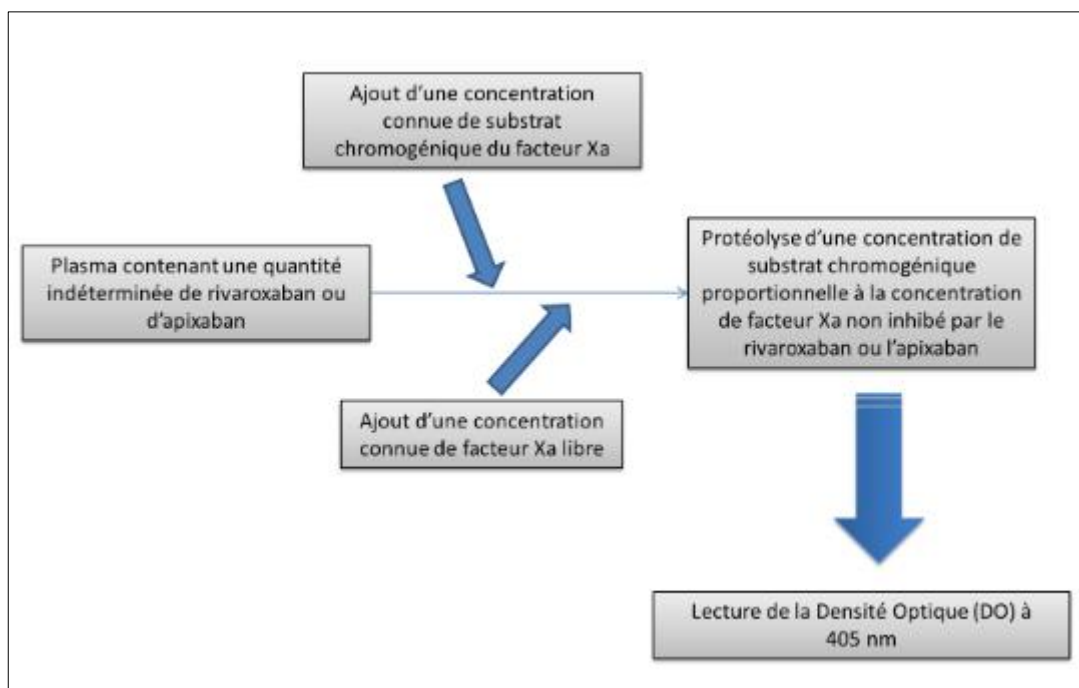


Figure 58: Dosage plasmatique du Rivaroxaban et de l'Apixaban

Performances et limites du test :

Plusieurs études in vitro et ex vivo ont montré que les dosages C-FXa sont très sensibles à la présence d'inhibiteurs directs du FXa. Cependant, pour le rivaroxaban, les échantillons de plasma avec des niveaux suspectés inférieurs à 30 ng/mL peuvent ne pas être correctement évalués par les dosages de C-FXa en raison d'une LLQ limitée, tandis que pour l'apixaban et l'edoxaban, certains auteurs ont rapporté des seuils inférieurs (c'est-à-dire 15 et 10 ng/mL, respectivement). Pour le rivaroxaban, une procédure adaptée peut être utilisée pour augmenter la sensibilité (ex: the Biophen Direct Factor Xa Inhibitors LOW, Hyphen BioMed, France) à des concentrations plus faibles de médicament, mais il peut entraîner une diminution de la plage de mesure. Ainsi, la sensibilité du dosage et le seuil LLOD/LLOQ dépendent de la méthodologie et du dosage C-FXa utilisé, soulignant l'importance d'utiliser une plateforme validée pour évaluer la mesure des inhibiteurs directs du FXa [236], [237]. La capacité de

mesurer les niveaux résiduels des AOD à l'aide de méthodologies à faible portée (LC-MS/MS) est particulièrement importante dans ces situations émergentes pour évaluer les concentrations d'AOD et guider les décisions cliniques [238].

b- Tests chromogéniques anti-Xa sans calibration spécifique pour l'AOD

Principe : En l'absence de calibrants et de contrôles spécifiques des molécules AOD, il est possible de réaliser une activité anti-Xa calibrée par exemple sur une HNF ou une HBPM.

Performances et limites du test :

Dans la littérature, plusieurs équipes se sont penchées sur la corrélation entre une activité anti-Xa calibrée pour l'héparine (HNF et/ou HBPM) et une méthode spécifique de dosage des Xabans:

- soit en étudiant la corrélation entre l'activité anti-Xa calibrée pour l'héparine et la méthode de référence par LC-MS/MS
- soit en étudiant la corrélation entre l'activité anti-Xa calibrée pour l'héparine et l'activité anti-Xa calibrée spécifiquement pour l'AOD

Selon les recommandations I'ICSH 2018, un test C-FXa calibré avec des étalons d'héparine peut être utilisé pour informer sur la présence relative d'inhibiteurs directs du FXa, mais est associé à une plage plus limitée de linéarité et de quantification. Les résultats inférieurs à la LLOQ du test suggèrent que des concentrations nulles ou cliniquement insignifiantes d'AOD sont présentes. Cependant, en raison des différences entre les kits dans les substrats chromogéniques, l'origine du facteur FXa, les méthodologies et l'étalonnage de l'héparine, l'utilisation de dosages C-FXa calibrés à l'héparine doit être utilisée avec prudence. Toutes les méthodes calibrées à l'héparine peuvent ne pas être également sensibles à un niveau similaire de FXa direct [211].

2.2.2. Méthode spectrométrique : La Chromatographie liquide associée à un spectromètre de masse (Liquid Chromatography ; LC, Mass Spectrometry ; MS/MS) la méthode de référence

a- Principe :

La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem est une méthode de séparation, d'identification et de quantification de composés chimiques présents en solution. Elle associe d'une part, la chromatographie liquide qui permet la séparation des composés et d'autre part, un spectromètre de masse qui permet l'identification et la quantification des substances présentes en solution.

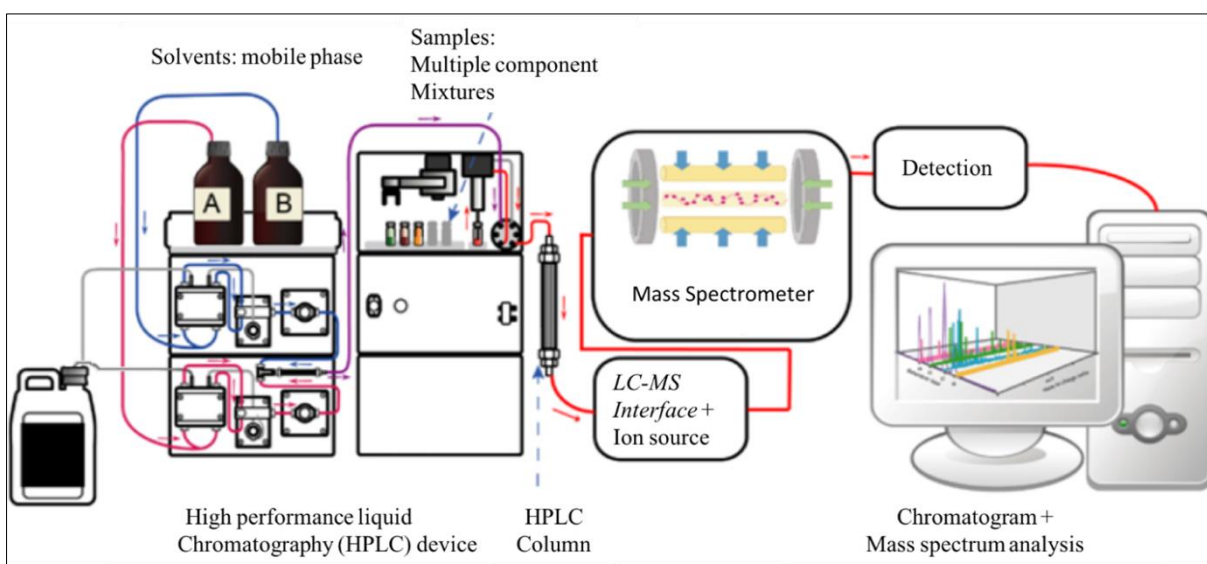


Figure 59: Exemple Schématique de l'analyse par LC-MS [239]

En chromatographie liquide, la phase mobile liquide entraînant les molécules à séparer passe sous pression à travers une colonne contenant la phase stationnaire. Les molécules d'intérêt seront retenues proportionnellement à leur affinité pour la phase stationnaire. Une fois séparées, les molécules en solution sont prises en charge par la source d'ionisation. En mode électrospray (ESI), celle-ci permet la formation d'ions à partir de molécules en solution tout en éliminant les molécules neutres du solvant (Figure 60).

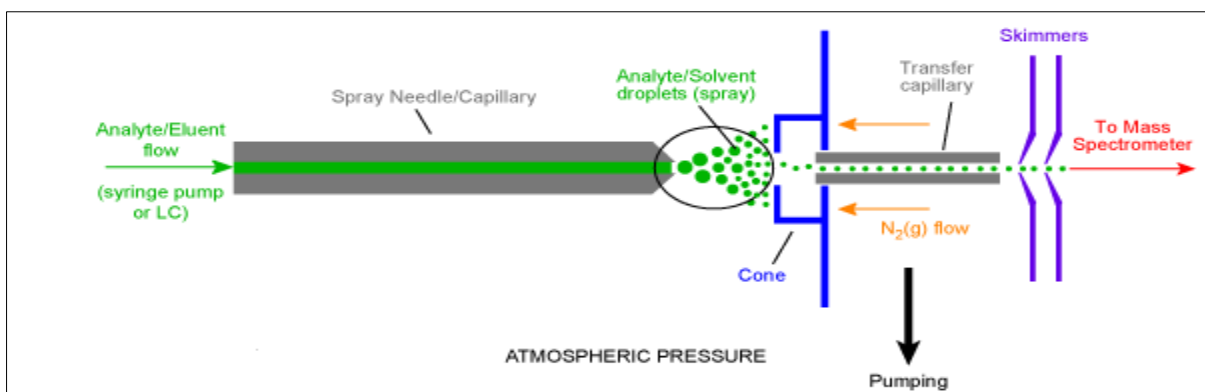


Figure 60: Schématisation de l'interface de l'Electrospray Ionisation (ESI) [239]

En mode tandem triple quadripôle, les ions sont ensuite introduits dans le premier quadripôle Q1. Celui-ci va pouvoir grâce à un champ électrique et un champ magnétique séparer les molécules en fonction de leur masse et ne retenir que l'ion d'intérêt de la molécule (ou ion pseudo-moléculaire). Le deuxième quadripôle (cellule de collision, Q2) fragmente ensuite cet ion par collision avec un gaz neutre (ex Argon): Plusieurs ions fils sont obtenus. La sélection et la détection de l'ion fils d'intérêt sera réalisée dans le troisième quadripôle (Q3) (figure 61).

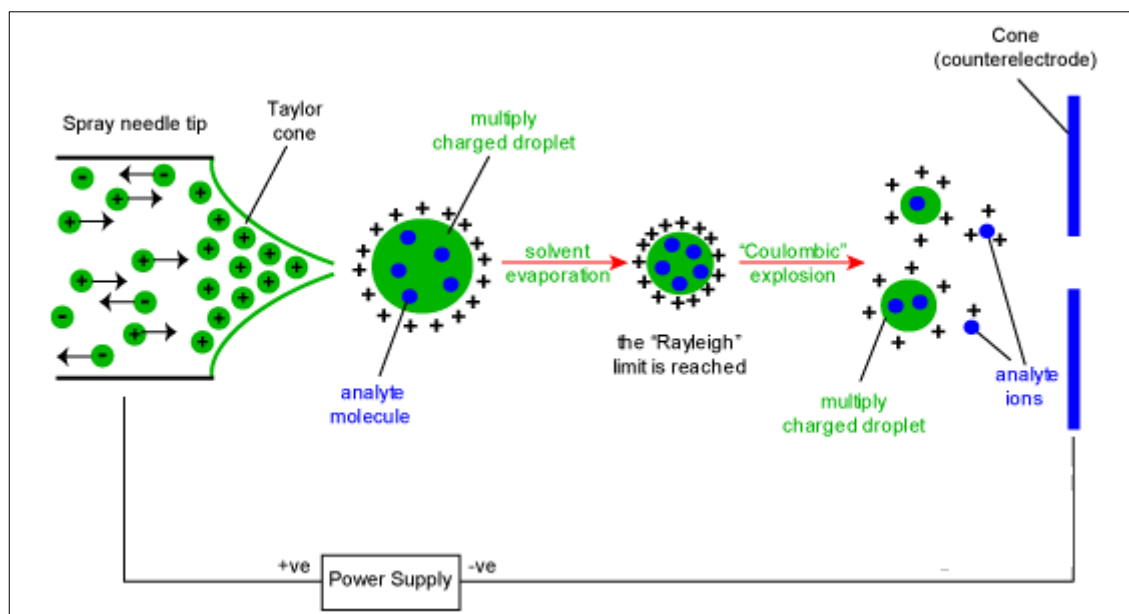


Figure 61: Schématisation du mécanisme de formation des ions [239]

Donc le médicament à tester dans le plasma est dans un premier temps séparé par chromatographie. Ensuite il est ionisé dans une cellule dédiée, puis un procédé de nébulisation permet de solubiliser les ions dans de petites gouttelettes et enfin de les individualisés par évaporation du solvant. Au niveau du spectromètre de masse, chaque ion génère un signal

électrique dépendant du rapport masse sur charge et pour terminer, les données sont traitées informatiquement.

b- Utilisation de LC-MS/MS dans le suivi biologique des AOD

L'utilisation de routine de la LC-MS/MS pour la mesure des médicaments dans les laboratoires cliniques a augmenté au cours des 15 dernières années et peut être utilisée pour mesurer tous les AOD. En raison de son degré élevé de spécificité, de sensibilité, de sélectivité et de reproductibilité, LC-MS/MS est considérée comme la méthode de référence pour la mesure des AOD et est souvent utilisée dans le développement clinique, pour évaluer la pharmacocinétique des AOD. La limite inférieure de détection (LLOD) et de quantification (LLOQ) rapporté pour la mesure des AOD se situait entre 0,025 et 3 ng/mL, selon la méthode et le médicament. La plage de quantification rapportable a été décrite comme étant comprise entre 5 et 500 ng/mL, ce qui convient aux concentrations maximales et minimales attendues chez la plupart des patients (Tableau 7). Les précisions intra- et inter-essais ont été rapportées comme inférieures à 6 et 10 %, respectivement [gosslin2018]. Donc, cette méthode est sensible dans les zones basses et la seule qui permet de distinguer les Xabans entre eux [240].

Tableau 7: Concentrations maximales et minimales attendues des AOD chez les patients traités pour la prévention des AVC dans le FANV ou le traitements de l'EP/TVP [13], [65], [67], [89], [132]

	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban	
Indication	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAF	Treatment PE/VTE
Dose	150 mg bid	150 mg bid	20 mg qd	20 mg qd	5 mg bid	5 mg bid	60 mg qd	60 mg qd
Peak concentration, ng/mL	175 ^a (117–275)	175 ^a (117–275)	249 ^b (184–343)	270 ^b (189–419)	171 ^c (91–321)	132 ^c (59–302)	170 ^d (125–245)	234 ^e (149–317)
Trough concentration, ng/mL	91 ^a (61–143)	60 ^a (39–95)	44 ^b (12–137)	26 ^b (6–87)	103 ^c (41–230)	63 ^c (22–177)	36 ^e (19–62)	19 ^e (10–39)

Abbreviations: bid, twice daily; IQR, interquartile range; NVAF, non-valvular atrial fibrillation; PE, pulmonary embolism; qd, once daily; VTE, venous thromboembolism.

Notes: Other approved indications for DOACs include secondary prevention of PE/VTE, and post hip and knee replacement, which may have alternative dosing strategies. Additionally, changes in doses may occur after initiation phase of DOAC treatment. Consultation of regional DOAC labeling information is required before interpreting or using these peak and trough DOAC concentration data.

^aMean (25th–75th percentile).
^bMean (5th–95th percentile).
^cMedian (5th–95th percentile).
^dMedian (1.5 x IQR).
^eMedian (IQR).

Plusieurs facteurs limitent l'utilisation généralisée de la spectrométrie de masse dans le cadre clinique, en raison :

- Notamment des étapes de préparation des échantillons à forte intensité de main-d'œuvre.
- La disponibilité des instruments souvent volumineux.
- La complexité de la technique nécessitant des manipulateurs expérimentés.
- La négligence de détection ou l'incapacité à détecter les métabolites du médicament.
- Ces tests sont principalement considérés comme des tests « internes » ou tests développés en laboratoire (LDT) qui peuvent avoir des exigences de validation de méthode supplémentaires telles que mandatées par les autorités régionales (par exemple, EMA, FDA).

- Avec les tests LC-MS/MS, la présence de phospholipides (PL), de sels ou de molécules (par exemple, tels que des composés tensioactifs qui peuvent interférer avec le processus de formation de gouttelettes dans les sources d'ions) peut provoquer un effet de matrice. La préparation des échantillons de plasma (par rapport au sérum) nécessite l'élimination des protéines, en utilisant la précipitation des protéines avec ou sans élimination des phospholipides. L'extraction en phase solide (SPE) peut fournir un échantillon « propre » pour les tests LC-MS/MS, et des méthodes d'extraction liquide-liquide (LLE) pour la préparation des échantillons peuvent également être utilisées.

- Dans l'analyse LC-MS/MS, un étalon interne est obligatoire pour compenser la variabilité de la réponse due au processus d'ionisation et à la récupération pendant la procédure de préparation de l'échantillon. Pour les AOD, des versions standard stables et marquées par des isotopes sont disponibles dans le commerce auprès de plusieurs fabricants mais qui restent relativement onéreuses.

- La principale limite de la LC-MS/MS comprend l'absence de normalisation ou d'harmonisation des dosages basés sur la spectrométrie de masse et l'absence d'un matériau d'étalonnage universel ou d'une norme de référence internationale. Une variabilité importante entre les laboratoires peut être attribuée aux calibrateurs (à base de matrice ou à base de solvant), à la source du calibrateur, à la préparation des échantillons et à la surveillance des ions MS (ions sélectionnés lors de la surveillance des réactions sélectionnées ou à l'utilisation d'une spectrométrie de masse précise à haute résolution). Des matériaux de référence de haute qualité disponibles dans le commerce, traçables à une norme internationale, sont nécessaires de toute urgence pour chaque AOD afin d'améliorer les performances LC-MS/MS [209].

En pratique :

D'une manière générale, les tests quantitatifs doivent être privilégiés, ce qui permet d'évaluer la concentration plasmatique du médicament. Ces tests sont réalisés par des laboratoires spécialisés. Les tests qualitatifs (TP, INR, TQ, TCA et TT) peuvent être utilisés comme solution de recours. Ils sont accessibles et disponibles dans tous les centres hospitaliers. Les résultats obtenus de ces dosages non spécifiques doivent être interprétés avec prudence. Cependant, un TP supérieur à 70 % associé à un rapport de TCA inférieur à 1,2 permet d'exclure l'activité anticoagulante du médicament [162]. Par analogie, ces valeurs correspondent à une concentration plasmatique de médicament inférieure à 30 ng/mL ce qui est la valeur physiologique moyenne mesurée au temps minimal (avant la prise médicamenteuse) [162]. Pour pouvoir interpréter les tests d'hémostase, il faut connaître :

- L'heure par rapport à la dernière prise de l'AOD
- La dose
- Les caractéristiques du patient qui peuvent influencer sur la pharmacocinétique du médicament.

3. Interférence des AOD sur les autres tests d'hémostase

D'autres tests de coagulation utilisés peuvent être impactés par la présence d'AOD, sans pour autant permettre une évaluation de son activité anticoagulante.

3.1. Fibrinogène

La diminution possible du fibrinogène dosé par la méthode de Clauss par le dabigatran dépend directement du réactif utilisé, et plus particulièrement de sa concentration en thrombine et la dilution du plasma utilisée lors de la réalisation du test. Le rivaroxaban et l'apixaban n'interfèrent pas sur le dosage de fibrinogène déterminé par la méthode de Clauss. En ce qui concerne la méthode du fibrinogène dérivé du TP, on observe une surestimation dépendant de la sensibilité de la thromboplastine utilisée en présence de fortes concentrations de rivaroxaban ou d'apixaban. L'influence du dabigatran sur cette méthode est minime [214].

3.2. Le dosage des facteurs de coagulation :

Pour le dosage des facteurs de coagulation, on constate une diminution concentration-dépendante chez les patients sous dabigatran. L'impact est plus marqué sur le dosage des facteurs de la voie intrinsèque avec le dabigatran (mesures basées sur le TCA), ou sur ceux de la voie extrinsèque pour le rivaroxaban et l'apixaban (mesures basées sur le TP à savoir les facteurs II, V, VII, X). Pour minimiser au maximum l'influence des AOD sur le dosage de

facteurs, il est conseillé d'utiliser des réactifs de TCA ou de TP insensibles ou peu sensibles, et d'utiliser des dilutions plus importantes du plasma (dilution au 1/4). Pour les tests chromogéniques de dosage de facteurs, le rivaroxaban n'influence pas la détermination de l'activité du facteur XIII mais il exerce un effet dépendant de la concentration sur le test chromogénique de détermination de l'activité FVIII [214].

3.3. Bilan des thrombophilies constitutionnelles

Un bilan de thrombophilie constitutionnelle biologique comportant une recherche de la résistance à la protéine C activée, d'un déficit en antithrombine, en protéine C et en protéine S ou d'un anticoagulant circulant de type lupique devra préférentiellement être envisagé à distance de tout traitement par AOD. Dans le cas contraire, le laboratoire devra être informé de la molécule prescrite afin d'en tenir compte pour le choix de techniques dans lesquelles l'anticoagulant n'intervient pas[9].

- Dosage de l'antithrombine (AT III)

La mesure de l'activité de l'antithrombine est réalisée par des tests soit basés sur son activité anti-Xa soit sur son activité anti-IIa et sera donc surestimée par la prise d'un AOD anti-Xa ou anti-IIa respectivement. Cette surestimation de l'antithrombine peut alors masquer un déficit [9], [214].

Le dabigatran influence le dosage de l'antithrombine si la mesure de l'activité repose sur l'inhibition du facteur IIa (FIIa), mais pas si on utilise un test basé sur l'inhibition du FXa. L'inverse est vrai pour le rivaroxaban et l'apixaban. De manière générale, l'apixaban semble moins impacter les tests de coagulation que le rivaroxaban. Une des hypothèses avancées est que l'apixaban se lierait de façon beaucoup plus lente au facteur Xa [241].

- Dosage de la protéine C et S

La mesure de l'activité anticoagulante des protéines C et S étant une méthode chromométrique, elle sera donc également faussée lors des traitements par AOD. Pour ne pas passer à côté d'un déficit, il faut alors utiliser une technique chromogénique pour le dosage de la protéine C, et un dosage antigénique pour la protéine S. Bien sûr, dans les deux cas, on ne peut diagnostiquer certains déficits qualitatifs.

Le dabigatran provoque une fausse augmentation de l'activité de la protéine S évaluée par une méthode dérivée du TP. Cependant, il n'influence pas les tests immunologiques, chromogéniques et par méthode ELISA. Le rivaroxaban et l'apixaban montrent un impact similaire à celui du dabigatran sur les tests chromométriques.

- La recherche de la mutation V Leiden/ II Leiden

La recherche de mutations de gènes facteurs de risque de thrombose (V Leiden, II 20210 A/G) par biologie moléculaire est quant à elle réalisable.

Le dabigatran influence la mesure de la RPCA par méthode chromométrique. Le rivaroxaban et l'apixaban montrent un impact similaire à celui du dabigatran sur les tests chromométriques. Les ratios de RPCA peuvent être aussi faussement élevés et conduire à des faux-négatifs [214].

3.4. Les mesures d'activité anti-Xa des héparines et autres anticoagulants

De par leur mode d'action, le rivaroxaban et l'apixaban sont susceptibles d'interférer avec les mesures d'activité anti-Xa chromogénique pour l'HNF, les HBPM, le fondaparinux (Arixtra®) ou le danaparoïde (Orgaran®).

Nous pouvons conclure que majoritairement, les AOD influencent les tests coagulométriques mais n'influencent pas les tests immunologiques, chromogéniques et ELISA (tableau 8) [9], [214]. La plus grande vigilance doit être de mise lors de la réalisation de bilans de la coagulation chez les patients traités par AOD.

Tableau 8: Interférence des AOD sur les différents tests en hémostase [9]

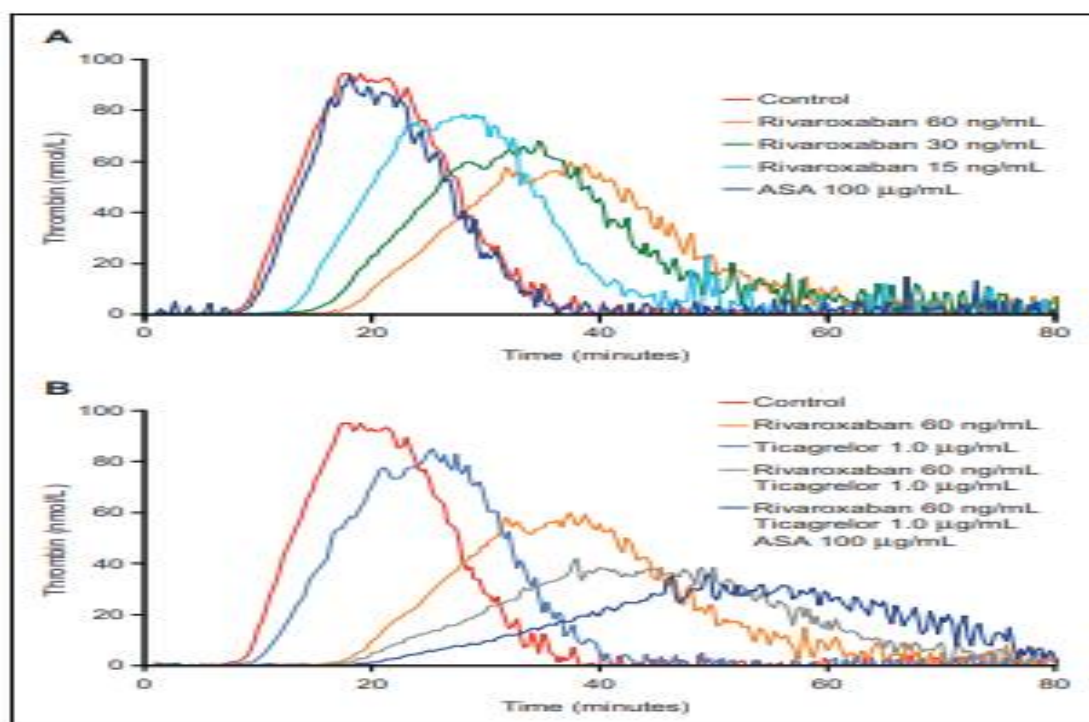
Tests d'hémostase	Dabigatran éxétilate	Rivaroxaban	Apixaban
TQ/TP	↗, ↘, ↗*	↗, ↘, ↗*	N ou ↗*
TCA	↗*	↗*	↗*
Fibrinogène	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗
Temps de thrombine	↗	N	N
Facteurs de la coagulation	↗	↗	↗
D-dimères	N**	N**	N**
PDF	N	N	N
AT	N si dosage basé sur activité anti-Xa ↗ si dosage basé sur activité anti-IIa	↗ si dosage basé sur activité anti-Xa N si dosage basé sur activité anti-IIa	↗ si dosage basé sur activité anti-Xa N si dosage basé sur activité anti-IIa
dRVVT	↗	↗	↗
PCa (activité anticoagulante)	↗	↗	↗
PCa (activité amidolytique)	N	N	N
PS	↗	↗	↗
PS libre	N	N	N
RPCA	↗	↗	↗
Mutation FV Q506	N	N	N
Mutation IIa 20210A	N	N	N
Anticorps anticardiolipine	N	N	N
Anticorps anti-bêta2GPI	N	N	N

*Sensibilité dépendante du réactif ++. **La mesure immunologique des D-dimères n'est pas perturbée mais elle peut être diminuée par la prise d'AOD comme de tout autre anticoagulant. PDF : produit de dégradation de la fibrine ; AT : antithrombine ; dRVVT : test au venin de vipère Russel dilué ; PCa : protéine C activée ; PS : protéine S ; RPCA : résistance à la protéine C activée.

3.5. Interférence des AOD sur les tests d'agrégation plaquettaire

Dans l'étude Sokol et al, les auteurs ont démontré une réduction de l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine avec le rivaroxaban et l'apixaban [sokol2018], un résultat différent d'une étude précédente avec le rivaroxaban [82]. Cela nécessite d'autres investigations et confirmations.

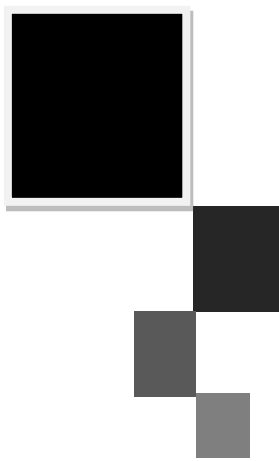
Comme prévu, un effet similaire a été rapporté par l'étude de Shimizu et al [shimizu2020] avec le dabigatran. Cependant, l'interférence avec l'agrégation plaquettaire est très probablement un effet indirect des AOD entraîné par l'inhibition de la génération de thrombine. De plus, il a été démontré que le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban améliorent la fibrinolyse, mais cela dépend de la présence de thrombomoduline dans le système de test. En tant que tel, il convient d'être prudent lors de l'exécution et de l'interprétation des résultats de tout test lié à la coagulation d'un patient traité par AOD [242].



(A) en présence d'un contrôle, rivaroxaban (15, 30 ou 60 ng/mL), ou AAS (100 mg/mL);

(B) en présence d'un contrôle, rivaroxaban (60 ng/mL), ticagrelor (1,0 mg/mL), ou en association de rivaroxaban (60 ng/mL) plus ticagrelor (1,0 mg/mL) ou rivaroxaban (60 ng/mL) plus ticagrelor (1,0 mg/mL) et AAS (100 mg/mL). ASA indique l'acide acétylsalicylique.

Figure 62: Thrombogrammes représentatifs dans le plasma riche en plaquettes [242]



Partie Pratique

**Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs**

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra

I. OBJECTIFS

A/ Objectif Principal

Evaluer l'efficacité et la tolérance des Anticoagulants Oraux Directs par la mesure plasmatique de l'inhibition de l'activité du FXa

B/ Objectifs secondaires :

1. Déterminer la plage d'exposition thérapeutique « therapeutic exposure range » pour l'activité anti-FXa et évaluer l'intensité de l'anticoagulation chez la population à risque.
2. Déterminer les valeurs attendues des TP/INR et TCA chez un patient normo-anticoagulé et définir les valeurs seuils d'un sur ou sous dosage
3. Estimer la variabilité intra et interindividuelle des taux de médicament par le dosage de l'activité anti-FXa.
4. Réaliser une étude comparative entre la mesure de la concentration des AOD par test oculométrique anti-FXa et par HPLCMS-MS.



II. MATERIELS ET METHODES

**Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs**

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra

II. MATERIELS ET METHODES

A. TYPE, LIEU ET PERIODE E L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude monocentrique d'une cohorte, avec recueil prospectif des données. L'étude s'est déroulée au Centre hospitalo-universitaire « Saadna Abdennour » de la Wilaya de Sétif au niveau de l'unité d'Hémodiagnostic du Service Laboratoire Central en collaboration avec :

- Service de cardiologie. CHU Sétif ;
- Service de médecine interne. CHU Sétif ;
- Cliniques et cabinets médicaux de cardiologues libéraux de la wilaya de Sétif.

L'étude s'est déroulée sur une période de 3 ans. Le recrutement des patients a débuté en Septembre 2019. Les patients inclus à l'étude ont été suivis pendant une durée de 12 mois.

B. POPULATION D'ETUDE

➤ *L'évaluation de l'efficacité et la tolérance des Anticoagulants Oraux Directs par la mesure plasmatique de l'inhibition de l'activité du FXa (population d'étude globale) :*

Par définition, l'efficacité fait référence à la capacité de l'AOD à obtenir l'effet thérapeutique escompté, principalement la prévention des accidents vasculaires cérébraux et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FA ainsi que la résorption du thrombus ou la prévention de récurrence de TVP ou d'EP chez les patients. Tandis que la sécurité (ou la tolérance) englobe l'évaluation des événements indésirables associés à l'utilisation de l'AOD à savoir les événements hémorragiques majeurs (MajB), les saignements hémorragiques significatifs non majeurs et les complications hémorragiques de façon globales [263].

○ **Critères d'inclusion :** Il a été admis à l'inclusion

- Patients âgés de plus de 18 ans
- Recevant un traitement à long terme par l'un des AOD commercialisés en Algérie au cours de la période de l'étude (le Rivaroxaban ou l'Apixaban).
- Patients pris en charge dans la zone géographique précitée qui seront d'accord pour fournir leur consentement éclairé oral et écrit (Annexe 20)
- Patients acceptant un suivi pendant une durée de 12 mois.

○ **Critères d'exclusion :**

- Patients moins de 18 ans
- Patient sous traitement à court terme par un AOD
- Patients géographiquement inaccessible pour suivi, incapable ou refusant de donner leur consentement éclairé.
- Patients recevant à long termes un AOD non commercialisé en Algérie au cours de la période d'étude (Dabigatran)
- Patients recevant à long termes un AOD, ne recevant pas la dose appropriée recommandée (posologie non adéquate aux critères des recommandations de bonne prescription) ou pour une indication non conforme aux recommandations (indication sans AMM, prescription en excès c'est-à-dire score CH2DAS2-VASc = 0 chez l'homme et < 2 chez la femme)
- Patients non observant (ayant fait des arrêts de traitements sans consulter le médecin)
- Patients ayant fait le switch vers des AVK ou un autre AOD durant la période de suivi.
- Patients avec un suivi interrompu ou impossible.

➤ ***Détermination de la plage d'exposition thérapeutique « therapeutic exposure range » pour l'activité anti-FXa et les valeurs attendues des TP/INR et TCA chez les patients normo-anticoagulés.***

○ **Critère d'inclusion :**

Patients sous AOD n'ayant pas présenté un évènement thrombotique ou hémorragique durant la période de suivi de 12 mois.

- Critère de jugement des évènements thrombotiques

- AVC, AIT ou ES chez des patients avec FANV sous AOD.
- Récidives d'évènements thromboemboliques sous AOD : thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique des membres supérieurs ou inférieurs et/ou une embolie pulmonaire (EP) symptomatiques, fatals ou non.
- Incident documenté par le médecin cardiologue sur le carnet de suivi et confirmé par des examens objectifs (i.e IRM, scanner cérébral, phlébographie, doppler veineux, pléthysmographie, IRM pour suspicion de TVP, angiographie pulmonaire, scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion ou scanner spirale pour suspicion d'EP) ;
- Incident non confirmés : rapportés par le patient lors des interrogatoires téléphoniques
- Mort subite

- Critère de jugement des évènements hémorragiques :

- Evènements hémorragiques symptomatiques fatals ou non,
- Les évènements hémorragiques pris en compte pour l'étude comprennent les hémorragies mineures (MinB), modérées (CRNMB) et majeures (MB) telles qu'elles ont été adoptées par l'ISTH (annexe 21)

❖ ***Une hémorragie majeure*** est définie par l'existence d'au moins un des critères suivants [243].

- Hémorragie non contrôlée par les moyens usuels, nécessitant un geste chirurgical, endoscopique ou de radiologie interventionnelle ;

- Instabilité hémodynamique : pression artérielle systolique (PAS) <90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle ou pression artérielle moyenne <65 mmHg, ou tout signe de choc ;

- Chute de 2 g/dl d'hémoglobine ou transfusion de 2 culots de globules rouges (CGR) ;

- Localisation associée à un pronostic vital ou fonctionnel : intracrânienne/ intraspinale, intraoculaire /rétro-orbitaire, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémothorax, hémopéritoine /rétropéritoine, hémopéricarde.

❖ ***Les saignements modérés (clinically relevant non-major bleeding : CRNMB)*** [244]

Ont été définie comme une hémorragie manifeste qui ne répondait pas aux critères d'hémorragie majeure, mais qui était associée à une intervention médicale, à un contact imprévu avec un médecin (en personne ou par téléphone), à une interruption ou à l'arrêt du traitement, ou à un inconfort pour le sujet incluant la douleur ou la déficience des activités de la vie quotidienne.

❖ ***Les saignements mineurs*** ont été définis comme tout saignement manifeste signalé par les patients au médecin traitant et qui n'a pas nécessité d'interventions médicales.

○ **Critère d'exclusion**

- Patients ayant développé un évènement hémorragique ou thrombotique symptomatique durant la période de suivi

- Patient dont le suivi à 12 mois est interrompu ou impossible.

➤ ***Estimer la variabilité intra et interindividuelle des taux de médicament par le dosage de l'activité anti-FXa.***

○ **Critères d'inclusion**

Patients se présentant au minimum 3 fois à 3 mois d'intervalle pour le contrôle biologique de l'activité anticoagulante pendant la période de suivi d'un an.

○ *Critères d'exclusion*

- Patients refusant de faire le suivi biologique chaque 3 mois.
- Patients ayant procédé à moins de 3 dosages biologiques.

C. MATERIELS

1. Equipements

1.1. STA Compact Max

Le STA compact Max[®] (Stago, France) (figure 63) est un coagulomètre à détection viscosimétrique destiné aux laboratoires de forte activité.

Comme la plupart des automates de nouvelle génération, il permet la réalisation d'analyses d'hémostase basées sur des techniques coagulométrique, chromogénique et immunologique. Il est équipé du STA Coag Expert[®], un logiciel d'aide à l'accréditation innovant, muni de programmes permettant d'automatiser la réalisation de procédures telles que la période probatoire, répétabilité, fidélité intermédiaire, calcul de l'incertitude de mesure, etc.



Figure 63: Le coagulomètre STA Compact Max

1.2. ADVIA 2120i

ADVIA 2120i est un système automatisé comprenant trois modules (l'ADVIA[®] 2120, la station de travail informatique et l'imprimante laser) qui peut exécuter 5 types d'analyses sanguines (figure 64).

- Numération complète (érythrocytes, leucocytes, plaquettes).
- Numération/formule (avec différenciation des leucocytes).
- Numération/formule/réticulocytes.

- Numération/réticulocytes.
- Réticulocytes seuls.

Il s'agit d'un cymomètre de flux qui utilise la diffraction lumineuse sous deux angles, la lyse différentielle des leucocytes et la coloration de la myélopéroxydase pour caractériser les cellules.



Figure 64: Automate ADVIA2120i

1.3. ADVIA 1800 :

Le système de chimie ADVIA 1800 (figure 65) est un automate appartenant à la firme Siemens qui dispose d'un large menu de tests permettant de consolider les tests de chimie de routine et spécialisée.



Figure 65: Automate ADVIA 1800

1.4. Shimadzu 8040 : Appareil pour analyse HPLC-MS/MS :

Chaîne chromatographique NexeraX2 UPLC avec détecteur LC-MS 8040 (Shimadzu, Japon) (figure 66)



Figure 66: Appareil Shimadzu LC-MS8040

2. Autres matériels et consommables

- Centrifugeuse Universal R-320
- Centrifugeuse GT 422 (Jouan, Santa Clara, Etats-Unis)
- Centrifugeuse Sigma 1-14 microfuge (Sciquip, Swadlincote, Royaume-Uni)
- Balance modèle Pioneer, précision $\pm 0,01$ mg (OHAUS, Suisse)
- Balance modèle Adventurer, précision $\pm 0,1$ mg (OHAUS, Suisse)
- Seringues 5ml et 10 ml
- Coton pour la désinfection
- Les gants à usage unique
- Un garrot en plastique
- Alcool chirurgical
- Sparadrap
- Portoir pour tubes de prélèvement
- Tube vacutainer citraté, hépariné et EDTA
- Micropipettes de précision
- Embouts à usage unique
- Réfrigérateur/ Congélateur.

3. Réactifs

3.1. Réactifs pour la mesure de l'activité anticoagulante anti-Xa et d'autres bilans biologiques

❖ Kit commercial STA®-Liquid Anti-FXa 8 :

a) Composition :

Ce kit est constitué de deux réactifs (figure 67)

• **Réactif 1** : (substrat) flacon de 8 ml de substrat chromogène, environ 9,0 μ moles par flacon de MAPA-Gly-Arg-pNA, HCl.

• **Réactif 2** : (facteur Xa) flacon de 8 ml de facteur Xa bovin, environ 2,0 UI par flacon.

Ces réactifs contiennent le mélange 5-chloro-2-méthyl-2H-isothiazol-3-one/2-méthyl-2-Hisothiazol-3-one dans la proportion 3:1. Aux concentrations présentées (< 0,06 %), ces deux réactifs sont classés sensibilisants.

b) Préparation :

- laisser les deux réactifs 1 et 2 à température ambiante (18-25°C) pendant 30 min. Après, il faut bien homogénéiser.



Figure 67: Kit commercial STA-Liquid anti-Xa 8 ml®

❖ STA-NeoPTimal 10 :

a) Composition :

Le kit STA-NeoPTimal contient deux réactifs :

- Réactif 1 : thromboplastine lyophilisée préparée à partir d'un extrait de cerveau de lapin dont la valeur de son indice de sensibilité international est proche de 1 (ISI ~ 1). Il contient un inhibiteur spécifique de l'héparine.

- Réactif 2 : solvant contenant 10 ml de calcium, additionné de l'azide de sodium (<1g/l) comme conservateur et sulfate de nickel hexahydraté (< 0.1%) très sensibilisant.

b) Préparation :

- Transférer la totalité du contenu du réactif 2 (10ml) dans le réactif 1.

- Après reconstitution laisser à température ambiante (18- 25° C) pour se stabiliser.

- Agitez très vigoureusement 10 secondes le réactif reconstruit pour obtenir une suspension homogène.

❖ **STA-Cephascreen 10 :**

a) Composition :

Le réactif est composé de la céphaline (substitut de plaquettes) extraite de tissu cérébral de lapin avec un activateur (polyphénolique), flacons de 10 ml.

Il contient également le mélange 5-chloro-2-méthyl-2H-isothiazol-3-one / 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one (3 :1) à la concentration prévue (< 0,06 %). Ce réactif est classé comme sensibilisant.

b) Préparation :

- laisser le réactif à température ambiante (18-25°C) pendant 30 min avant utilisation.

- Agiter très vigoureusement pour obtenir une solution homogène.

❖ **Kits ADVIA 1800 :**

Kits a été utilisé pour le dosage de l'urée, créatinine, ASAT et ALA

❖ **KIT ADVIA 2120I**

Kit utilisé pour la réalisation de NFS

❖ **Réactifs auxiliaires :**

- STA-Owren-koller (OK) (pH 7,35, Asnières sur Seine, France) : le tampon de dilution

- STA- système control N et P pour les réactifs STA-NeoPTimal et STA- Cephascreen

- STA-desorb U (Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France): solution de désorption

- STA- CaCl₂ pour le réactif STA- Cephascreen

- STA- rivaroxaban calibrator

- STA- rivaroxaban control

- STA- apixaban calibrator

- STA- apixaban control

3.2. Réactifs pour le dosage LC-MS

- Rivaroxaban matière première (Firme Beker Algérie)
- Risperidone (étalon interne) (Firme Beker Algérie)
- Acétonitrile hypergrade pour LC-MS (Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne)
- Methanol grade HPLC, $\geq 99.9\%$ (CHROMASOLV, Honeywell, France)
- DMSO grade HPLC (VWR, Chemicals, Belgique)
- Acide formique 98% (Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne)
- Filtre Nylon 0.22um, diamètre : 13mm (SFNY-122-100. BRANCHIA)
- Eau ultra pure produite par une station ASTM I OmniaPure® (Grosseron, Nates, France)

D. METHODES

1. Recrutement et suivi de la population d'études :

Le recrutement a concerné tous les patients sous traitement à long terme, depuis au moins un mois par le rivaroxaban ou l'apixaban (période qui permet de nous assurer de la disparition complète de l'effet anticoagulant des AVK et de la normalisation des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K chez les patients ayant fait un switch des AVK au AOD), pour les indications suscitées, recevant la dose de (20 mg ou 15 mg pour le rivaroxaban et 5 mg ou 2.5 mg pour l'Apixaban) sélectionnés par leur médecin traitant, selon les critères cliniques et en accords avec les recommandations internationales.

Les indications d'un traitement à long terme par le rivaroxaban et l'apixaban sont :

- Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) dans la Fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) associée à un ou plusieurs facteurs de risques, c'est-à-dire ayant un score CHA2DS2-VASc ≥ 1 chez l'homme et ≥ 2 chez la femme.

- Le traitement ou la prévention des thromboses veineuses profondes (TVP) et /ou des embolies pulmonaires (EP) idiopathique avec et sans récurrence chez l'adulte.

- Le suivi a été fait tel que défini par les directives de l'ESC ; il comprenait une évaluation clinique au cours du premier mois puis tous les 3 mois pendant un an. La vérification de la continuité du traitement par l'AOD prescrit le jour d'inclusion ainsi que l'observance et l'adhésion à l'anticoagulant ont été vérifiées par le laboratoire chaque 3 mois par des appels téléphoniques ou un interrogatoire verbal lors des visites de suivi.

2. Recueil des données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques

Le recueil des données s'est fait à l'aide d'une fiche d'exploitation des données remplie à partir du dossier médical du patient le premier jour de recrutement (Annexe21) ainsi que via un carnet de suivi élaboré par le laboratoire (annexe22) remis aux patients et rempli par leurs médecins traitants afin de nous aider à documenter la survenue d'éventuelles évènements hémorragiques ou thrombotiques.

3. Recueil des échantillons sanguins

- Les patients éligibles, répondant aux critères d'inclusion et consentants ont été prélevés au niveau du laboratoire d'hémobiologie ou le service de cardiologie.

- Les patients devaient recevoir du rivaroxaban ou de l'apixaban pendant un minimum un mois avant les prises de sang. Un interrogatoire minutieux a été adressé au patient ou à son tuteur afin de s'assurer du respect de la bonne observance au cours des trois jours qui précèdent le prélèvement.

- A chaque fois, Le prélèvement est réalisé par ponction veineuse franche à partir d'une veine anté-cubitale.

▪ P0 : prélèvement au premier jour de recrutement en deux temps chez tous les patients.

▪ P1, P2 : des prélèvements de suivi de la variabilité intrarindividuelle au 3^{ème} et 6^{ème} mois chez les patients consentant pour faire les suivis biologiques.

- Pour chaque patient : 4 tubes ont été recueillis :

▪ Mesure des concentrations plasmatiques et bilan d'hémostase de routine : deux prélèvements citratés ont été réalisées en deux temps différents

T_{min} : le premier prélèvement : était destiné à la mesure de la concentration du rivaroxaban ou l'apixaban par méthode chromatographique (HPLC-MSMS) et chromogénique (mesure de l'activité anti-FXa) au creux (C_{min}) ainsi que le bilan de routine TP, INR et TCA. Il est fait après 24h et 12h après la dernière prise (juste avant la prochaine prise) pour le rivaroxaban et l'apixaban respectivement, afin de mesurer la concentration résiduelle du médicament au moment du creux (trough concentration)

T_{max} : le deuxième prélèvement était destiné à la mesure de la concentration du rivaroxaban ou apixaban par méthode chromatographique (HPLC-MSMS) et chromogénique (mesure de l'activité anti-FXa) au pic (C_{max}) ainsi que le bilan de routine TP, INR et TCA. Il est fait à 2h et 3h après la prise du rivaroxaban ou l'apixaban respectivement pour mesurer la concentration maximale du médicament au moment de la pointe ou le pic (Peak concentration)

- Le sang a été recueilli dans des tubes à vide standard contenant un volume de citrate de trisodium 0,109 mol / l dans 4,5 ml de sang (3,2%)

▪ **Numération de la formule sanguine (NFS)** : pour la mesure du taux d'hémoglobine (Hb) et le taux de plaquettes (plq). Le sang a été recueilli dans des tubes à vide standard contenant EDTA

▪ **Pour le bilan biochimique rénal et hépatique** : (urémie, créatininémie, ASAT, ALAT): le sang a été recueilli dans des tubes à vide standard contenant de l'héparine.

4. Traitement des échantillons sanguins

- Immédiatement après le prélèvement et l'identification des échantillons, les tubes ont été homogénéisés trois à cinq fois.

- Les tubes citratés : ont été centrifugés à 2500 g pendant 20 min à température ambiante pour obtenir un plasma pauvre en plaquette (PPP) avant d'être analysés.

- Le plasma destiné au dosage HPLC-MS/MS a subi une deuxième centrifugation à 2500g pendant 20 min, puis aliquoté dans deux tubes Eppendorf et congelé à -20°C jusqu'à analyse.

- Les tubes EDTA : les NFS ont été réalisées sur l'automate d'hématologie ADVIA 2120i dans l'heure qui suit le prélèvement.

- Les tubes héparinés : ont été centrifugés à 2000 g pendant 20 min avant d'être analysés sur l'automate de biochimie ADVIA1800.

5. Analyse des échantillons

Les bilans d'hémostase de routine (TP, INR, TCA, RatioTP, RatioTCA,) et mesure de l'activité anti-Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban ont été réalisés sur l'automate Stago Compact Max après calibration et contrôle de chaque paramètre selon les consignes du fabricant.

▪ **Les tests d'hémostase de routine (TP, INR, TCA)** :

Le taux de prothrombine et le temps de céphaline activé, ont été réalisés en utilisant les réactifs STA-NeoPTimal 10 et STA-Cephascreen respectivement selon les recommandations du fabricant.

▪ **Dosage indirecte de la concentration plasmatique du rivaroxaban par mesure de l'activité anti-FXa** :

Il a été fait à l'aide du **Kit commercial STA Liquid Anti-FXa[®]** calibré avec du :

Rivaroxaban calibrator et rivaroxaban control pour le rivaroxaban (Diagnostica Stago, Asnieres, France)

Apixaban calibrator et apixaban control pour l'apixaban (Diagnostica Stago, Asnieres, France)

Principe du dosage :

-Le devenir normal d'une molécule de facteur Xa dès son apparition dans le plasma est de couper son substrat naturel, la prothrombine, pour donner naissance à la thrombine, enzyme responsable de la formation du caillot de fibrine.

-En présence du rivaroxaban, une compétition s'instaure entre ce mécanisme et le mécanisme d'inhibition exercé directement par le rivaroxaban ou l'apixaban (Figure 68).

-La méthode proposée est une méthode en un temps basée sur un principe comparable : dès l'addition du facteur Xa au mélange plasma + substrat, deux réactions se développent simultanément :

- hydrolyse du substrat par le facteur Xa,
- inhibition du facteur Xa directement par le rivaroxaban ou l'apixaban

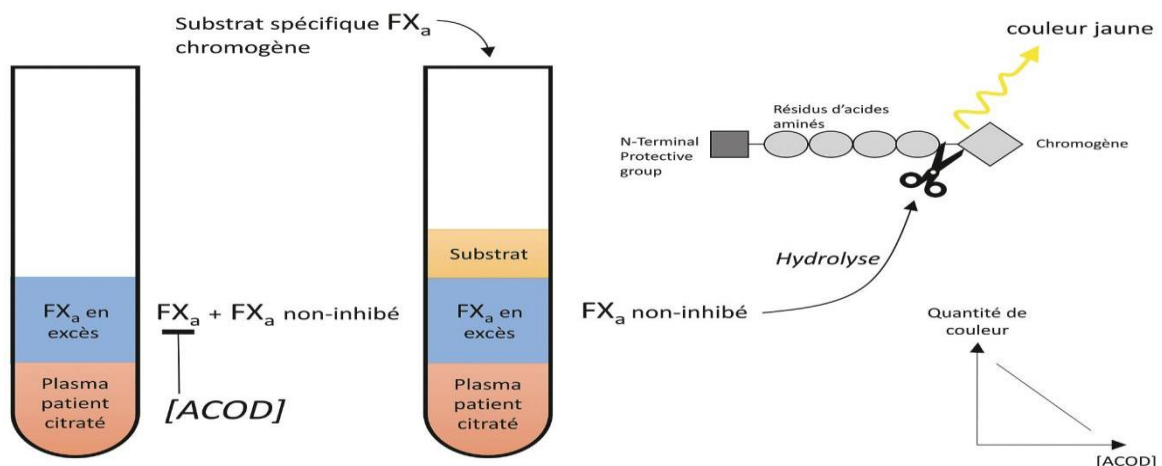


Figure 68: Schéma représentatif du principe de dosage par mesure de l'activité anti-Xa

Après le temps nécessaire à l'établissement de l'équilibre de la réaction de compétition, la libération de para-nitroaniline (PNA) devient inversement proportionnelle à la concentration de l'anticoagulant présent dans le milieu. Le résultat de la mesure d'activité anti-Xa est ensuite converti en concentration sanguine (ng/ml) [245], [246]

Analyse proprement dite :

-Un étalonnage a été réalisé sur les lots disposés (figure 70) à l'aide du STA-rivaroxaban calibrator (niveau 0, 1 et 2) et STA-rivaroxaban control (1 et 2) pour le rivaroxaban et STA-apixaban calibrator (niveau 1,2,3,4) et SAT-apixaban control (1,2) pour l'apixaban dans le but d'obtenir une courbe d'étalonnage (figure 69)



Figure 69: Les différents réactifs utilisés pour le dosage du rivaroxaban et d'apixaban

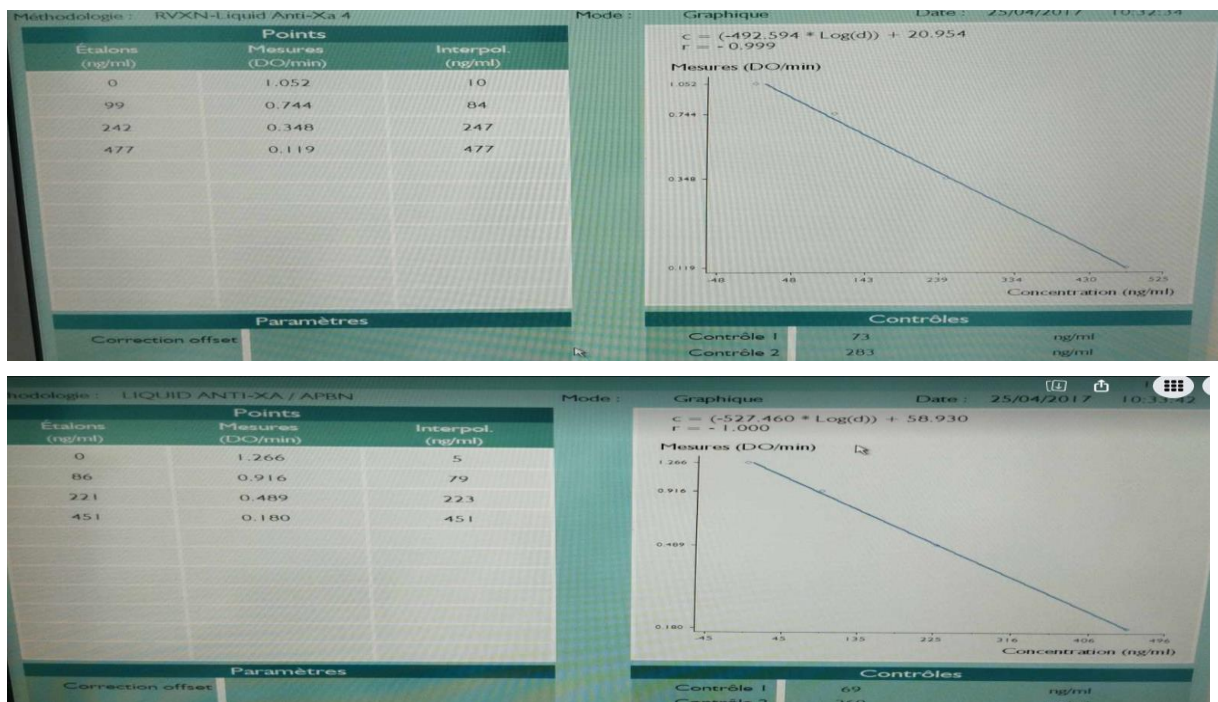


Figure 70: Courbe d'étalonnage du rivaroxaban et d'apixaban sur l'automate STA Compact Max

-Le contrôle est effectué avant chaque analyse ce qui permet de vérifier l'exactitude et la reproductibilité des résultats.

-Enfin, les dosages sont réalisés automatiquement par l'appareil à 405 nm au fur et à mesure du chargement des échantillons tout en se référant aux protocoles décrits dans les "Procédures Opératoires Standardisées" de STA Compact Max.

6. Dosage pondéral du rivaroxaban par LC-MS/MS

6.1. Généralités sur le fonctionnement de l'appareillage LC-MS 8040 (Shimadzu)

La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem est une méthode technique de séparation, d'identification et de quantification de composés chimiques présents en solution. Elle associe d'une part, la chromatographie liquide qui permet la

séparation des composés et d'autre part, un spectromètre de masse qui permet l'identification et la quantification des substances présentes en solution. Notre appareillage est composé d'une chaîne UHPLC Nexera et un détecteur de masse 8040.

La chaîne d'UHPLC utilisée : Nexera XR LC-20AD

L'UHPLC (Ultra High Performance Liquid Chromatography) est une technique de chromatographie liquide. Cette méthode analytique est fondée sur la séparation des solutés entre la phase stationnaire et la phase mobile, toutes deux liquides et non miscibles. L'UHPLC est issue des évolutions et améliorations de l'HPLC. Par rapport à l'HPLC, l'UHPLC permet d'utiliser des particules de granulométrie encore plus fine ($<2\mu\text{m}$).

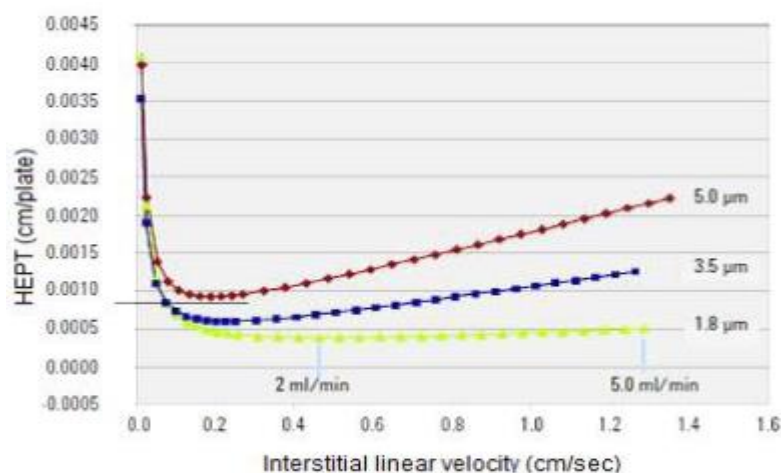


Figure 71: Courbe de Van Deemter

La courbe de Van Deemter sur le graphique ci-dessus (figure 71) montre que la réduction du diamètre des particules accroît l'efficacité de la colonne. De plus, il est possible de travailler avec une vitesse linéaire supérieure sans perte d'efficacité. Les analyses sont donc plus rapides. La résolution et la sensibilité de cette méthode sont également supérieures à celles de l'HPLC.

Détecteur LCMS-8040 Shimadzu

Dans l'unité d'ionisation, l'échantillon transmis depuis le chromatographe en phase liquide subit une ionisation par électronébulisation (ESI)

La solution d'échantillon est introduite dans un tube capillaire auquel est appliquée une tension électrique d'environ 3 à 5 Kv.

Le gaz de nébulisation est soufflé autour du tube capillaire, vaporisant ainsi la solution et générant de fines gouttelettes chargées en électricité statique de la même polarité que la tension appliquée.

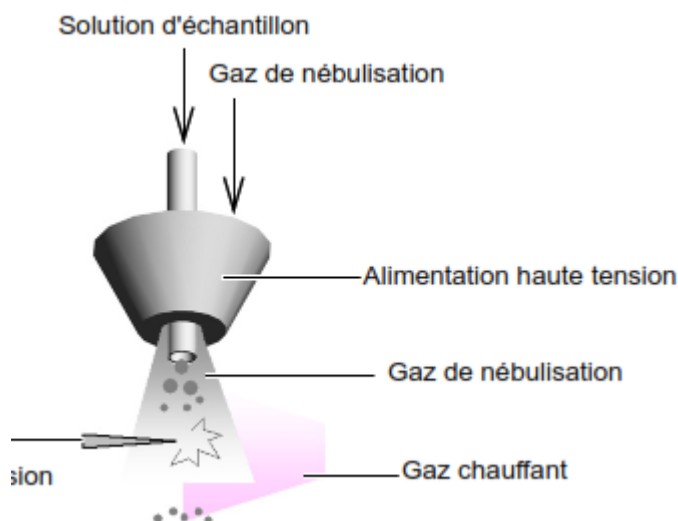


Figure 72: Vaporisation de l'échantillon liquide

Pendant leur déplacement, le solvant des gouttelettes chargées est vaporisé, ce qui désintègre les gouttelettes lorsque la force de répulsion des charges dépasse la tension superficielle du liquide.

La répétition de la vaporisation et de la désintégration permet d'obtenir de très fines gouttelettes, et enfin de compte, des ions échantillon sont relâchés dans la phase vapeur. Cette phase est appelée vaporisation des ions.

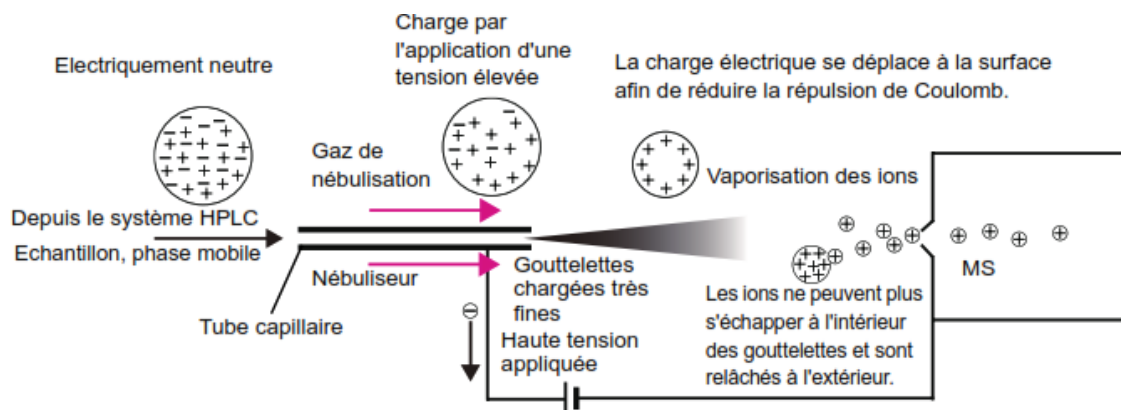


Figure 73: Principe d'ionisation

Dans l'unité d'analyse, les ions générées sont focalisées puis introduites dans les barreaux du quadripôle via le système de lentilles. Dans le quadripôle, des tensions sont appliquées provoquant une oscillation dans le sens des axes X et Y des ions qui traversent le champ électrique. Si des conditions spécifiques sont imposées à ce moment, les ions situés dans un

certain intervalle de rapport masse/charge (m/z) entrent en état « d'oscillation stable » et sont en mesure de traverser le quadripôle et d'atteindre le détecteur. Les ions ayant un rapport m/z situé en dehors de cet intervalle oscillent de manière instable et entrent en collision avec les électrodes ou sortent du système et ne sont par conséquent pas détectés.

6.2. Développement de la méthode de dosage du rivaroxaban par LC-MS/MS

Nous avons procédé uniquement au dosage LC-MS/MS du rivaroxaban en raison de l'indisponibilité de la matière première d'apixaban au cours de la période d'étude.

Le dosage a été effectué au **Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-Chimiques CRAPC de Ouargla**.

Afin de pouvoir se référer à un protocole simple et dont le standard interne (IS) est disponible en Algérie, on a procédé à une revue de la littérature sur le dosage du rivaroxaban par LC-MS/MS dans le plasma [247], [248]. Les études portant sur le dosage dans le plasma humain d'échantillons de patients en vie réelle ou le plasma standard dopés sont résumés dans les annexes 23, 24, 25, 26.

6.2.1. Détermination des objectifs du dosage

Une étape préliminaire indispensable au développement d'une méthode de dosage est la détermination des objectifs de dosage. Il convient de déterminer un intervalle de concentrations dans lesquelles le dosage sera utilisable et utile d'un point de vue clinique. L'intervalle doit être suffisamment large pour englober l'intervalle des concentrations thérapeutiques et les concentrations considérées comme supra et sous thérapeutique. Dans le cas de concentrations toxiques très élevées et supérieures à la limite maximum dosable, une dilution sera alors utilisée.

La LC-MS/MS étant une technique sensible, nous avons décidé de placer notre limite de quantification aussi basse qu'il était possible d'un point de vue analytique. Cette concentration minimale dosable fut établie à 2,5 $\mu\text{g/L}$ par injection directe du produit pur à des concentrations décroissantes. En effet, pour qu'une quantification soit possible il est d'usage de considérer que le signal perçu par l'analyte doit au moins être 10 fois supérieur au bruit de fond.

De notre revue et afin que notre intervalle englobe les concentrations thérapeutiques mais aussi les faibles concentrations résiduelles et élevées, on a opté pour une gamme d'étalonnage allant de 0 à 1000ng/ml

6.2.2. Paramétrage

6.2.2.1.Préparation des solutions mères et de travail

Notre protocole est une adaptation de celui de M Iqbal [250] en raison de l'utilisation du Risperidone comme étalon standard (IS) , substance disponible , procuré auprès de la firme Beker Algérie.

Substances pures employées

Une des premières conditions lors du développement d'une méthode de dosage est la nécessité de disposer d'échantillons de ou des substances d'intérêt. Il est primordial de se fournir auprès d'un laboratoire certifié et dont les produits sont soumis à un contrôle rigoureux afin de pouvoir garantir que les substances utilisées sont pures. Le rivaroxaban (matière première) et le Risperidone (standard interne : IS) ont été délivré par la firme Beker fournisseur des médicaments à base de ces deux substances en Algérie à la demande de LNCPP (laboratoire national de contrôle de qualité des produits pharmaceutiques).

Tableau 09 : Substance purs employées

Molécule	Pureté (%)	Masse molaire (g/mol)	Rôle
Rivaroxaban	98.6%	435.9	Produit d'intérêt
Risperidone	100.3%	410.5	Internal standard

Préparation de la solution de stock (Sm) :

Nous avons préparé des solutions mères pour l'analyte et l'étalon interne.

La solution mère (Sm_{riva}) du rivaroxaban a été préparée en diluant une quantité de 5.3 mg de la poudre de Rivaroxaban dans le DMSO pour obtenir une Sm_{riva} de concentration à 212 ug/ml (212 PPM) ;

La solution mère du risperidone a été préparée en diluant 2.9 mg de l'étalon Risperidone dans le méthanol (MeOH) pour obtenir une Sm_{risp} de 116 ug/ml (116 PPM).

Préparation des solutions de travail (WS)

-Solution de travail pour IS :

La solution de travail de Risperidone a été préparée en diluant la Sm dans de l'ACN-eau (50/50, v/v), afin d'obtenir une $WS_{risp} = 5.8 \text{ ng/ml}$ (5.8 PPB). Conservation à +4C°.

-Solution de travail pour Rivaroxaban :

La WS pour le rivaroxaban a été préparé par la dilution de la solution mère dans ACN-eau (50/50, v/v) pour obtenir une $WS_{riva} = 4240 \text{ ng/ml}$ (4.24 PPB)

Les dilutions destinées à la calibration ont été préparées par des dilutions en série dans ACN-eau (50/50, v/v) afin d'obtenir les dilutions suivantes avant ajout de plasma standard : 2120, 1060, 530, 265, 132.5, 66.25, 33.125, 16.56, 8.28, 4.14 ng/ml

Le plasma standard pour calibration :

Le plasma standard a été prélevé Chez 20 donneurs de sang au niveau de la banque de sang du CHU Mohamed Boudiaf de Ouargla sur des tubes citraté. Le sang a été centrifugé dans l'heure qui suivait les prélèvements à 4000 rpm à + 4C° pendant 10 min puis aliquoté, mélangé en un pool qui a servi à la calibration à l'état frais.

Les dilutions dans le plasma standard (plasma blanc) ont été réalisées en mélangeant 500ul de chaque dilution dans du MeOH contenant 0.5 ul de la WS_{risp} de risperidone (IS) afin d'obtenir les dilutions finales suivantes : 1060, 530, 265, 132.5, 66.25, 33.12, 16.56, 8.28, 4.14, 2.07 ng/ml.

6.2.2.2.Méthode d'extraction employée :

- Nous avons procédé à une méthode d'extraction par précipitation au méthanol puis filtration à travers des filtres 0.22um.
- 500ul plasma de calibration/ plasma de l'échantillon sont placés dans un tube eppendorf.
- Ajouter 500ul MeOH contenant IS (risperidone) à la concentration de 5.8 ng/ml
- Vortexer 20 sec
- Centrifugation à 4000 rpm pendant 10 min à +4C°.
- Filtrer le surnageant à travers des filtres Nylon 0.22um puis transférer dans une Vial
- Injecter immédiatement 10ul dans le système LC-MS/MS

6.2.2.3.Conditions chromatographiques

Le système chromatographique en phase liquide que nous avons employé associe deux pompes Nexera XR LC-20AD (SHIMADZU) ainsi qu'un passeur automatique

d'échantillon SIL30AC MP Autosampler.

- La colonne : C18 (50X2.1mm ; 1.8um) marque Restek Force
- Pompe : mode isocratique
- Phase mobile (Water, 0.1 Ac formique / ACN, 0.1% acide formique) (50/50 : v/v) délivrée par la pompe A
- Débit : 0,35 ml/min.
- Température du four : 50C°

6.2.2.4. Conditions spectrométriques

La source est utilisée en mode électrospray positif (ESI+) selon les conditions suivantes :

- Nebulizing gas flow: 3.00 L/min
- Heating gas flow: 10 L/min
- Interface temperature: 350 °C
- Désolvation line temperature: 250 °C
- Heat block temperature: 400 °C
- Drying gas flow : 15 L/min

Le mode de détection employé est le MRM selon les transitions suivantes :

Rivaroxaban m/z 436.8 > 359, 15

Risperidone (IS) m/z: 411.10 > 191.30

6.2.2.5. Optimisation des conditions MS:

Tableau 10 : Condition MRM du rivaroxaban

Precursor ion m/z	Product ion m/z	Dwell time (msec)	Q1 pre Bias (v)	Collison Energy (v)	Q3 pre Bias (v)
436.8000	359.1500	100.0	-13.0	-7.0	-24.0
436.8000	281.1000	100.0	-13.0	-15.0	-18.0

Tableau 11: Condition MRM du risperidone

Precursor ion m/z	Product ion m/z	Dwell time (msec)	Q1 pre Bias (v)	Collison Energy (v)	Q3 pre Bias (v)
411.1000	191.3000	100.0	-30.0	-29.0	-12.0

6.2.2.6. Temps de rétention

Le temps de rétention (tR) du rivaroxaban et risperidone sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 12: Temps de rétention pour le rivaroxaban et le risperidone

ANALYTE	Transition MRM	Type	tR(min)	Collision Energy (V)
Rivaroxaban	436.8 > 359.15	Quantifier	0.519	-7
	436.8 > 359.15	Quantifier		-15
Risperidone	411.10>191.30	Internal standard	0.634	-29

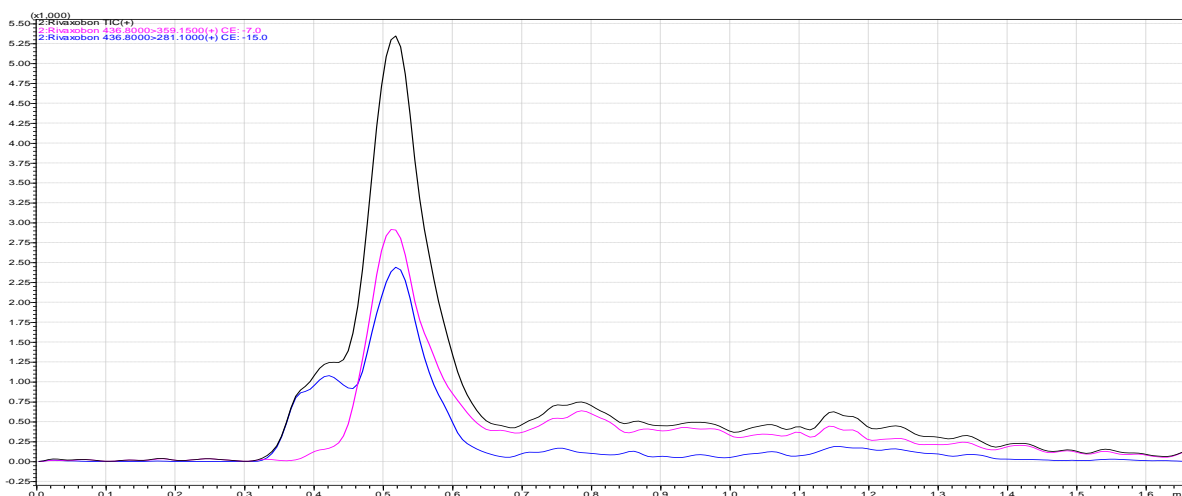


Figure 74: Représentation des chromatogrammes MRM du rivaroxaban

6.2.2.7. Droite d'étalonnage

La gamme d'étalonnage était constituée de 7 points et s'étendent de 2.07 ng/ml à 1060ng/ml.

Une fois les 7 points analysés, le logiciel va pouvoir déterminer la droite d'étalonnage. Celle-ci représente en ordonnée le ratio de l'aire des pics de l'analyte (Rivaroxaban) par rapport à l'aire du pic de l'étalon interne (Risperidone). En abscisse la droite représente les concentrations en analyte (rivaroxaban) (Figure 75)

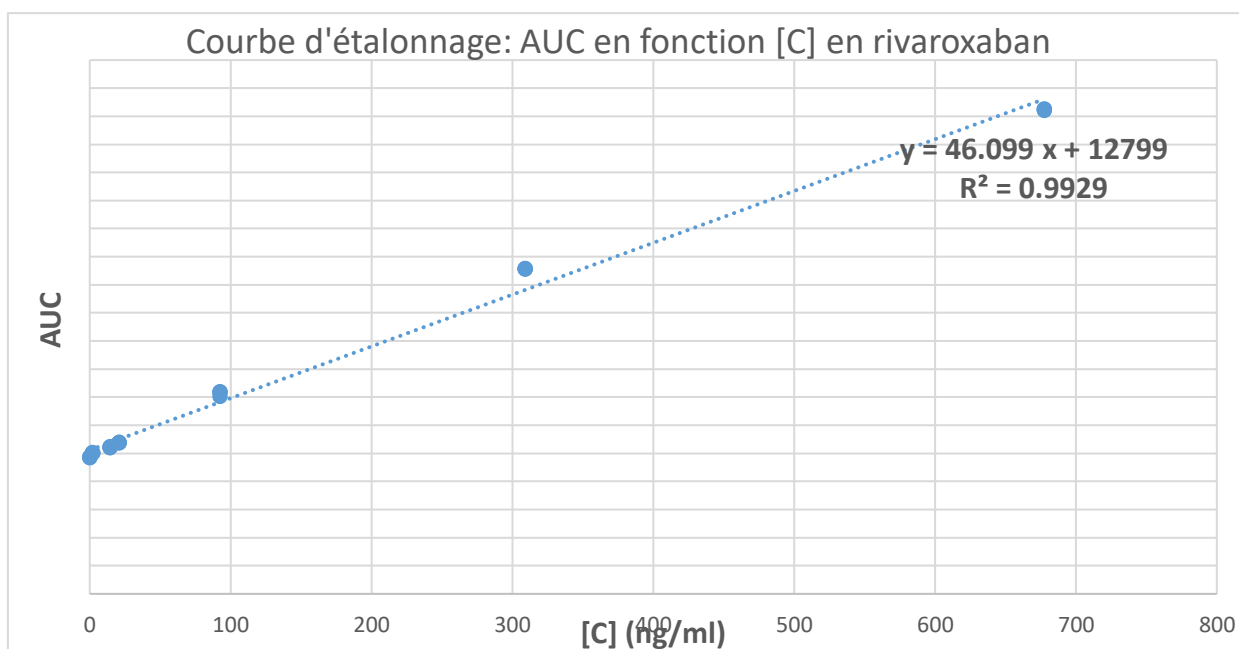


Figure 75: Courbe d'étalonnage du rivaroxaban

L'équation de la droite est de type $y = ax^2 + b$ ($a = 46,099$ / $b = 12799$)

Le coefficient de corrélation R^2 est égal à **0,9929** proche de 1, donc notre courbe est linéaire sur une plage de [2.07-666] ng/ml

LLOD : 2.28 ng/ml

LLOQ : 7.61 ng/ml

Le temps d'analyse sur l'appareil depuis l'injection jusqu'à avoir le résultat (**run time**) : **2min**

La durée de préparation de l'échantillon pour l'injection est de 20 min, ce qui fait un temps total de rendu des résultats dépassant pas les 30 minutes.

6.3. Etude comparative entre les dosages par activité anti-Xa et HPLCMS/MS

Le dosage par LC-MS/MS a été effectué chez 57 patients au pic et au creux soit 114 échantillons qui ont été testés pour la comparaison. Le plasma qui a servi à la mesure de la concentration du rivaroxaban par l'activité anti-Xa (AXA) pour chaque patient a été aliquoté dans des tubes Eppendorf, puis congelé à -20 C° jusqu'au jour de l'analyse. La décongélation a été faite au bain marie à 37 C°

7. Analyse statistique

a) Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée à partir de la formule suivant en considérant la prévalence des évènements cliniques (hémorragiques ou thrombotiques) dans la population d'étude [260]

$$N = Z^2 \cdot P \cdot (1 - P) / t^2$$

N : Taille attendue de l'échantillon

Z : La valeur critique sur la loi normale centrée réduite pour un risque d'erreur α (pour $\alpha = 5\%$, $Z = 1,96$)

P : Prévalence des évènements cliniques (Outcome rate) chez les patients sous AOD, estimé ou connu à partir des données de la littérature. Pour notre étude, la prévalence était à 10.4% soit $P = 0.104$ pour les évènements hémorragiques et à 6.5% pour les évènements thrombotiques (soit $P = 0.065$)[261].

T : Marge d'erreur ou le degré de précision, pris à 5% en raison des écarts entre les variables étudiées.

Pour un niveau de confiance à 1.96 (risque $\alpha = 5\%$) et une marge d'erreur à 5%, le nombre minimal d'échantillon requis pour l'étude des évènements hémorragiques est de $N = 143$.

Pour l'étude des évènements thrombotiques, le nombre minimal de patients était $N = 93$

b) Statistiques descriptives et calcul de l'incidence

Pour les caractéristiques de base, les variables continues ont été présentées sous forme de moyennes \pm écart-type avec l'étendue (min-max) ou en médiane avec 2^{ème} et 3^{ème} interquartiles [IRQ] selon le test de normalité et les variables catégorielles ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages, stratifiés par type d'AOD.

L'incidence est définie par le rapport entre le nombre de nouveau cas incidents et le nombre de personnes à risque au cours d'une période donnée.

c) Comparaison et corrélation des variables

Pour les analyses bivariée : le test de Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives, le test de Fischer a été utilisé en cas de faible effectif si les variables suivent la loi normale. Le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé en cas d'absence de normalité. Le Test Chi 2 a été utilisé pour comparer deux variables qualitatives. Une différence observée

était considérée comme statistiquement significative si le degré de signification (p value) était inférieur à 0,05 (risque $\alpha = 5\%$).

Les corrélations entre les concentrations de rivaroxaban/apixaban et le TP, RatioTQ, INR, TCA, RatioTCA, DFG, âge, poids, IMC ont été estimées en calculant les coefficients de corrélation rho (r) et/ou de détermination (R²) et en effectuant une équation de régression linéaire des droites de régression ajustées dans des nuages de points. Le test de Pearson a été utilisé lorsque les variables ont une distribution normale, le cas contraire, le test de Spearman est choisi. Par convention, la corrélation entre X et Y (en valeur absolue) est dite : parfaite si le $r=1$, très forte si le r est compris entre 0.8 et 1, forte si le r se situe entre 0.5 et 0.8, moyenne si r est compris entre 0.2 et 0.5, faible si le r est entre 0 et 0.2 et nulle pour un $r=0$.

d) L'étude d'association entre les concentrations plasmatiques et d'autres facteurs avec les évènements cliniques

Dans l'analyse d'association aux évènements cliniques, des modèles de régression ont été utilisés pour évaluer les associations des concentrations plasmatiques en AOD (AXA) et plusieurs facteurs cliniques et biologiques (âge, sexe, indice de masse corporelle [IMC], poids, prise médicamenteuse, antécédents de prise d'AVK, DFG, TP, RatioTQ, TCA, RatioTCA, INR...). Les facteurs étudiés ont été analysés de manière continue et catégorielle, le cas échéant. Les catégories suivantes ont été utilisées pour l'insuffisance rénale, une clairance de la créatinine ≤ 60 ml/min et ≤ 50 ml/min ont été utilisée comme seuil. Pour le poids, on a retenue des seuils de 50, 60 et 100 Kg. L'IMC a été classé selon la définition de l'organisation mondiale de la santé (<18 correspond à une insuffisance pondérale, 18 à 25 correspond à un poids normal, 25 à 30 correspond à un surpoids, > 30 correspond à une obésité) [262].

e) La détermination des marges thérapeutiques et des seuils

Les valeurs attendues des concentrations plasmatiques AXA et du bilan de routine ont été exprimées en médiane ou moyenne avec le 5^{ème} et 95^{ème} percentile ou en 5^{ème} et 90^{ème} percentiles pour certaines indications où l'effectif est faible.

La détermination des seuils de prédiction de la survenue des effets hémorragiques des paramètres biologique (AXA creux, AXA pic, TP creux, ratio TQ creux, TP Pic, ratio TQ Pic, TCA creux et TCA Pic) a été réalisée par la courbe ROC. Les performances de ces tests biologiques (sensibilité, spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN)) ont été calculées avec détermination de l'indice de Youden.

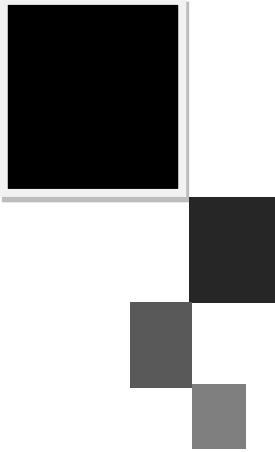
f) L'étude de la variabilité intra et interindividuelle

La variabilité interindividuelle a été évaluée pour chaque AOD en calculant les valeurs moyennes et les plages (min-max) à chaque instant, à la fois pour les concentrations minimales et maximales et par le coefficient de variation (CV), calculé à l'aide de la formule $(ET/moyenne) \times 100$, fourni pour les concentrations maximales et minimales pour chaque AOD. La variabilité intrarindividuelle a été évaluée en calculant le CV de toutes les concentrations minimales et maximales disponibles chez les patients, pour lesquels au moins trois concentrations minimales et maximales devaient être disponibles pour être inclus dans l'analyse. Les moyennes des CV individuels ont été présentées pour chaque AOD et comparées par le test de Friedman [433,435].

g) La comparaison des concentrations par méthode chromogénique (AXA) et LC-MSMS

Elle a été réalisée par corrélation de Spearman en régression linéaire et analyse d'accord de Bland-Altman. Les limites d'accord des analyses de Bland – Altman ont été calculées par la différence moyenne entre les deux mesures $\pm 1,96 \times$ écart type de la différence entre les deux mesures pour la limite d'accord de 5^{ème} et 95^{ème} %, respectivement.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec SPSS® Statistics (IBM SPSS Statistics pour Windows, version 23.0). L'analyse de survie (Courbe ROC) a été effectuée par le logiciel Jamovi 2.5.3.



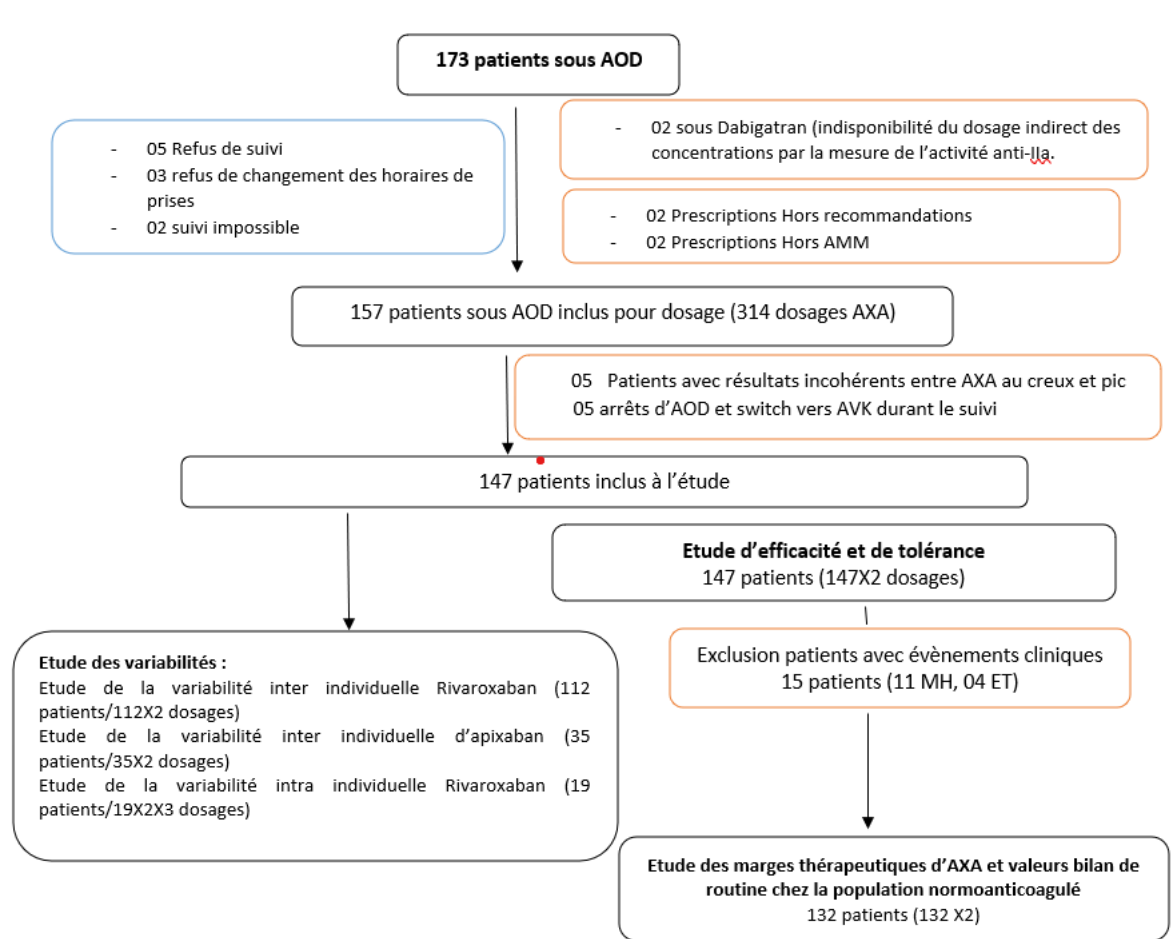
III. Résultats

**Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs**

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra

III. Résultats

Durant la période allant de Septembre 2019 au septembre 2022, 147 patients ont été suivis pour une période de 12 mois, 112 patients sous rivaroxaban et 35 sous apixaban. Toutes les complications hémorragiques et thromboemboliques ont été enregistrées pendant un an de suivi à compter du premier jour d'inclusion. 11 Patients ont présenté un évènement hémorragique dont 09 sous rivaroxaban et 2 sous apixaban. 4 patients sous rivaroxaban ont eu des évènements thrombotiques (voir Figure 76)



MH : manifestation hémorragique

ET : évènement thrombotique

Figure 76: Flow chart de la répartition des patients inclus dans l'étude et causes d'exclusion

A. Les caractéristiques descriptives de la population de patients globale incluse dans l'étude :

1. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la population d'études globale :

1.1. Répartition selon l'âge (n=147)

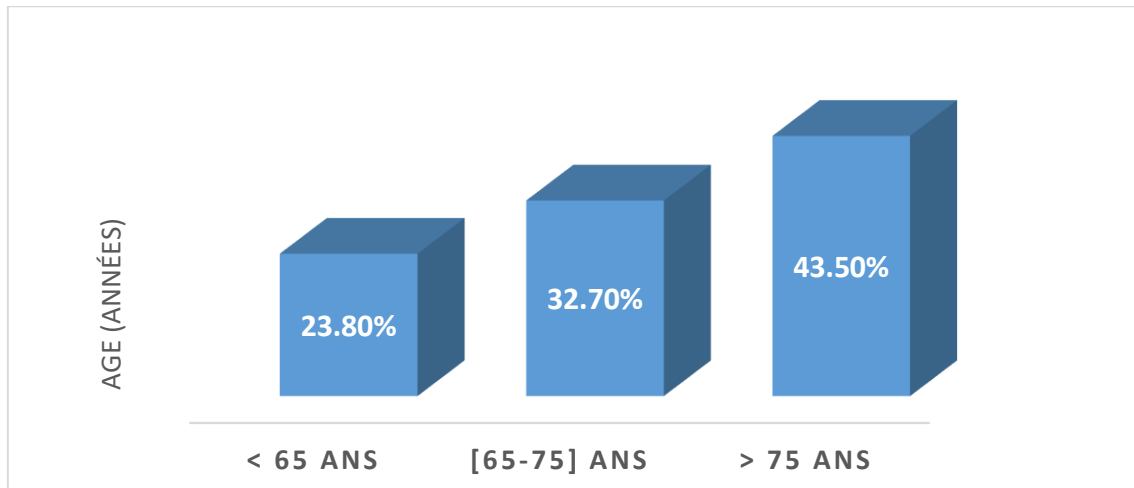


Figure 77: Répartition des patients selon les catégories d'âge

La moyenne d'âge de nos patients est $70,02 \pm 15,41$ ans avec des extrêmes d'âge allant de [18-93] ans. Notre population d'étude est constituée de 76.2% de patients âgés plus de 65 ans.

1.2. Répartition selon le sexe (n=147)

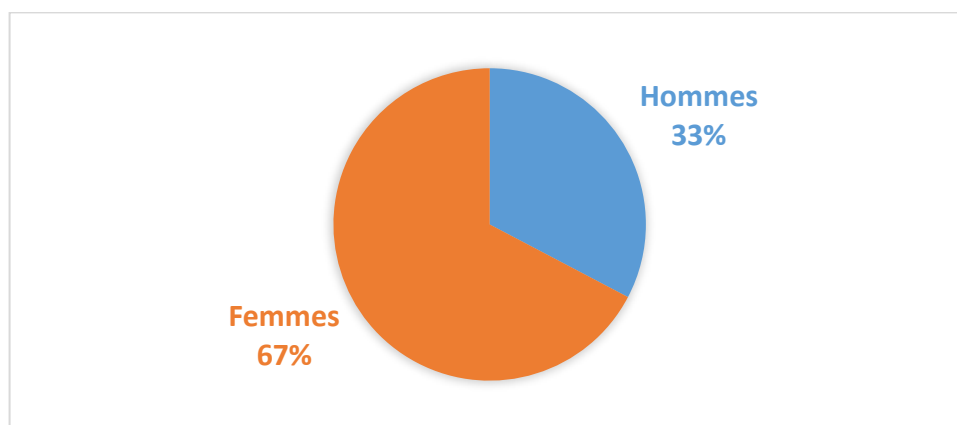


Figure 78: Répartition des patients selon la population

Les deux tiers des patients de notre étude sont des femmes avec un sexe ratio H/F= 0.48

1.3. Répartition selon le poids (n=147)

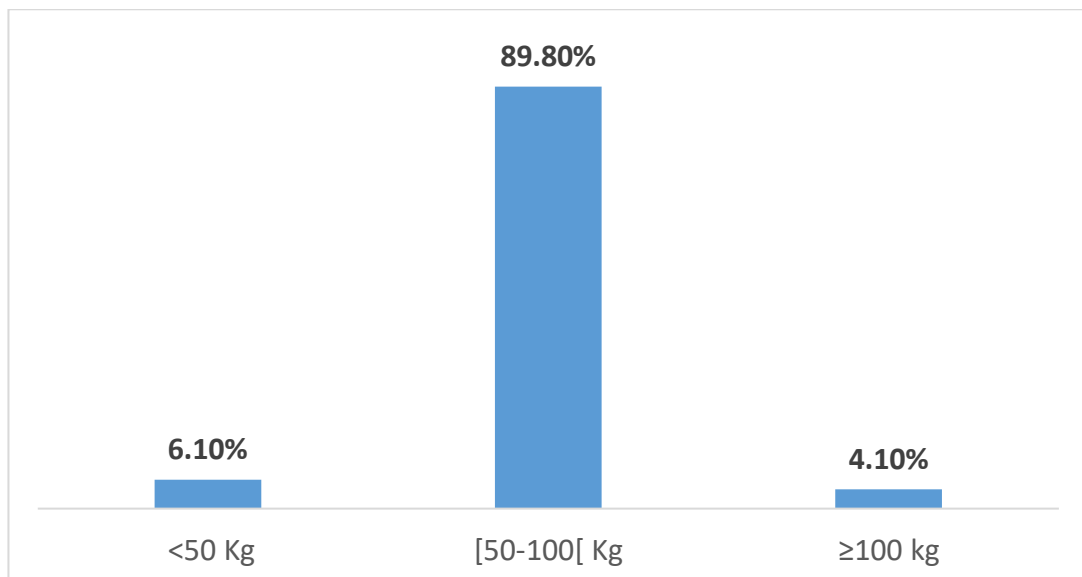


Figure 79: Répartition des patients selon le poids

Le poids moyen de notre population est de 75.15 ± 15.05 Kg avec des extrêmes allant de 35 à 115 kg. Un faible nombre de patients présente des poids extrêmes, inférieure à 50 Kg (9 patients) ou supérieure à 100 kg (6 patients).

1.4. Répartition selon l'IMC (n=147)

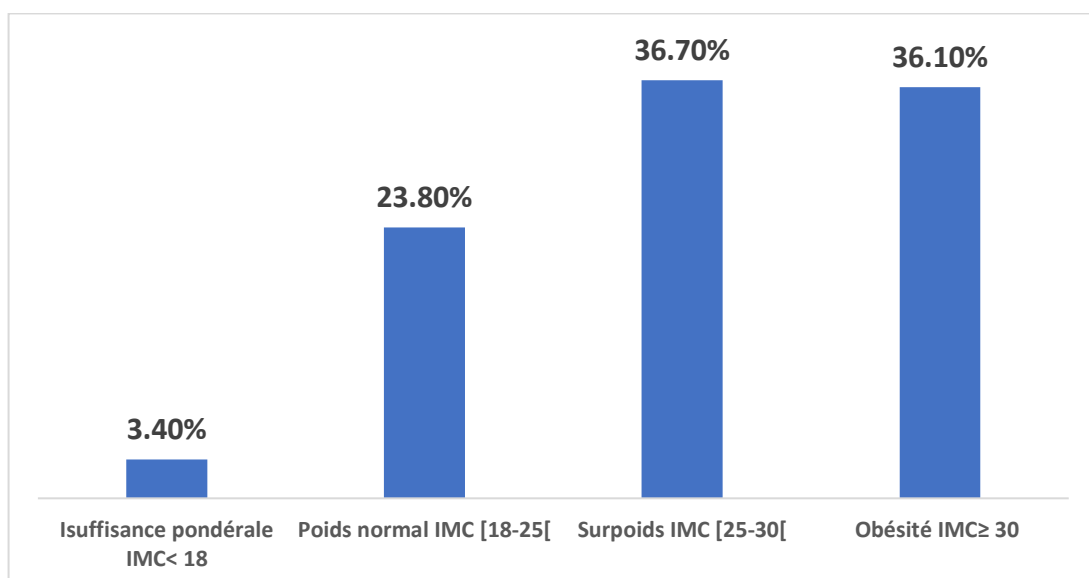


Figure 80: Répartition des patients selon l'IMC

Notre population a présenté un IMC moyen à 28.26 ± 5.57 . Presque 73% d'entre eux sont en surpoids et 36 % présentent une obésité. Seulement 3% (soit 5 patients) souffre d'une insuffisance pondérale.

Tableau 13: Récapitulatif des caractéristiques sociodémographiques de la population des patients étudiés

variable	Caractéristiques descriptives N=147
Age (année)*	70.02± 15.41 (18-93)
FANV*	73.60±10.71 (37-93)
MTEV*	50.70±21.70 (18-90)
Age(année)**:	
<75	78 (53.1 %)
≥75	69 (46.9 %)
<65	33(22.4)
[65-75[45(30.6)
<90	142(96.6)
≥90	5(3.4)
Sexe **:	
Femme	99 (67.3 %)
Homme	48 (32.7 %)
Poids (Kg)*	75.15± 15.05 (35-115)
Poids (Kg)**:	
<50	6(4.1)
[50-100[133(90.5)
≥100	8(5.4)
IMC(Kg/m ²)*	28.26± 5.57 (14.6-42.96)
IMC(Kg/m ²) **:	
<18	39(26.5)
[18-25[1(0.7)
[25-30[53(36.1)
≥30	54(36.7)

*Moyenne ± écart type (Min-Max). ** Effectif (%)

2. Les caractéristiques du traitement AOD et les antécédents médicaux de la population globale (n=147)

2.1. Répartition selon la pathologie motif de l'indication du traitement anticoagulant

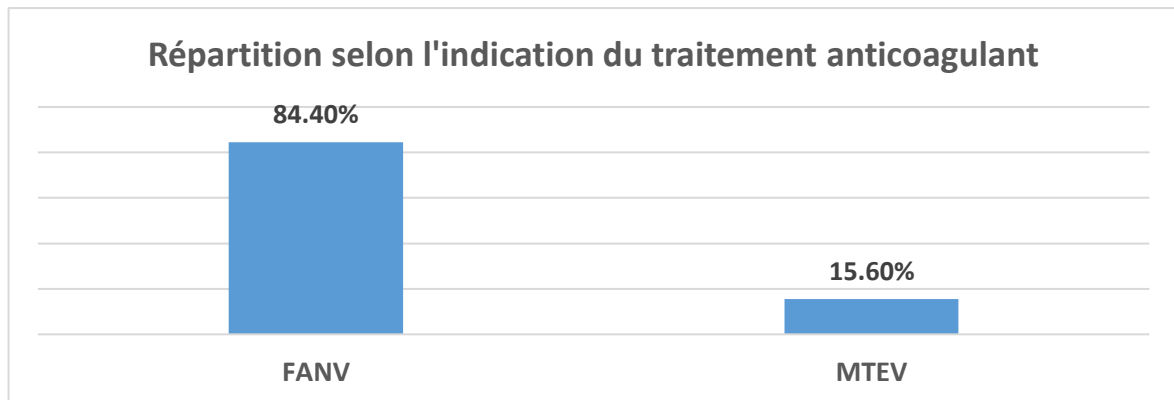


Figure 81: Répartition des patients selon l'indication du traitement anticoagulant

La prévention d'AVC et d'ES chez des patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) constitue la principale indication du traitement anticoagulant par AOD dans notre population d'étude (figure 81).

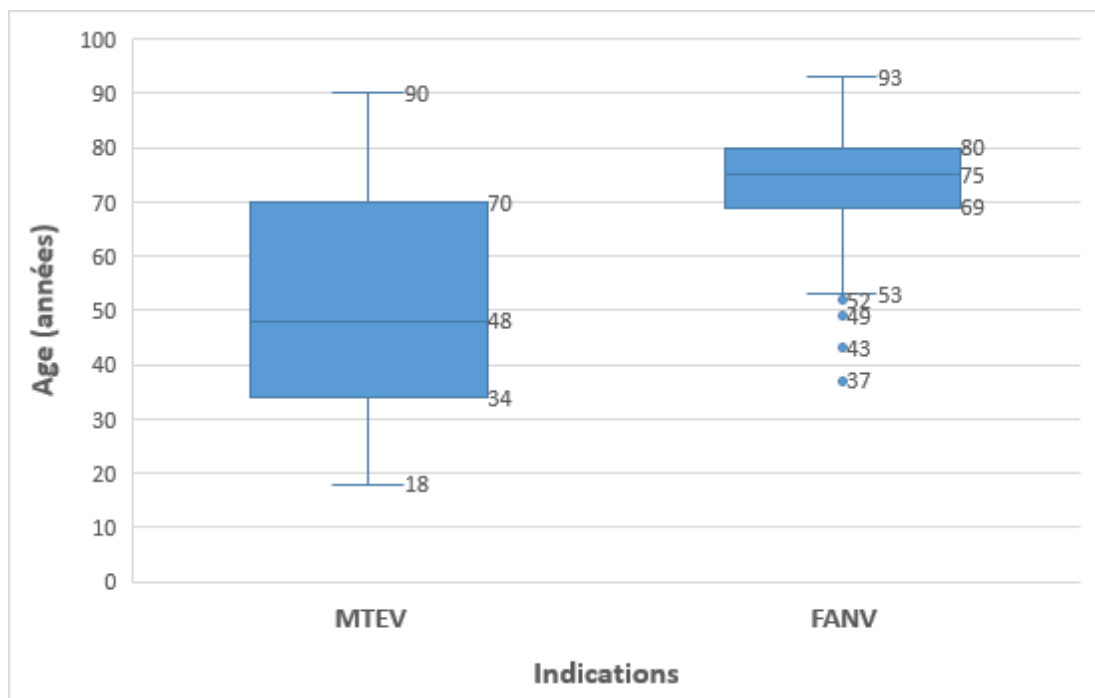


Figure 82: Boîte en moustache de la différence d'âge chez les patients selon l'indication

Important à noter que l'âge diffère significativement ($p=0.001$ selon Mann-Whitney) entre les patients des deux groupes d'indication avec une moyenne de 73.60 ± 10.71 ans chez les patients ayant une FANV contre 50.70 ± 21.70 ans chez ceux ayant une MTEV

2.2. Répartition des patients selon le type d'AOD et la posologie

Tableau 14 : Récapitulatif des patients selon le type d'AOD et la posologie

Variable	Caractéristiques descriptives n=147
Type AOD**:	
Rivaroxaban	112(76.2)
Apixaban	35(23.8)
Dose d'AOD standard**:	101(68.7)
Rivaroxaban 20mg	82 (73.20)
Apixaban 5mg	19 (54.30)
Dose d'AOD adaptée** :	46 (31.3)
Rivaroxaban 15mg	30 (26.80)
Apixaban 2.5mg	16 (45.70)

** Effectif (pourcentage %)

La majorité de nos patients sont sous rivaroxaban (76%) dont près de 27% d'entre eux sont sous une dose adaptée réduite à 15 mg. Les patients sous apixaban se répartissent de façon presque égale entre les deux posologies.

2.3. Répartition selon les modalités de prescription et le type de relai

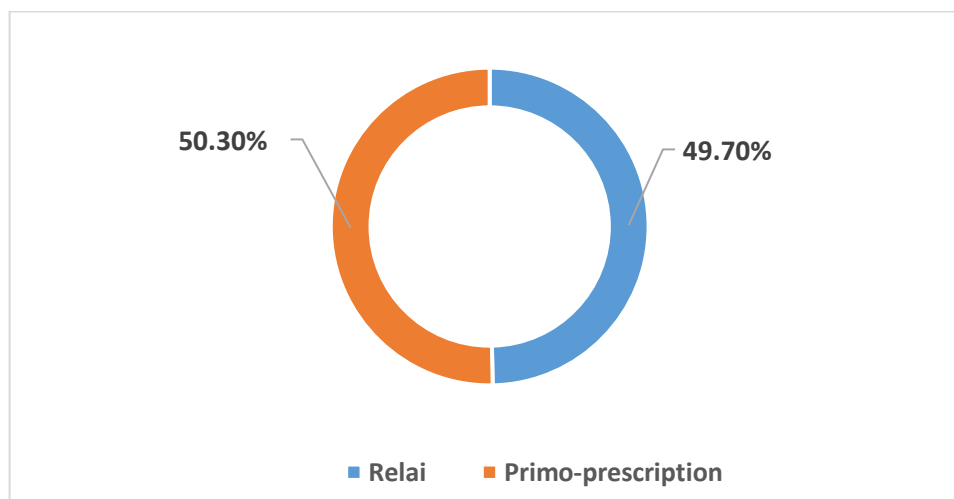


Figure 83: Répartition des patients selon les modalités de prescription

Les patients se sont fait prescrire l'AOD aussi bien en primo-prescription qu'en relai à un AVK, Héparine ou un autre AOD.

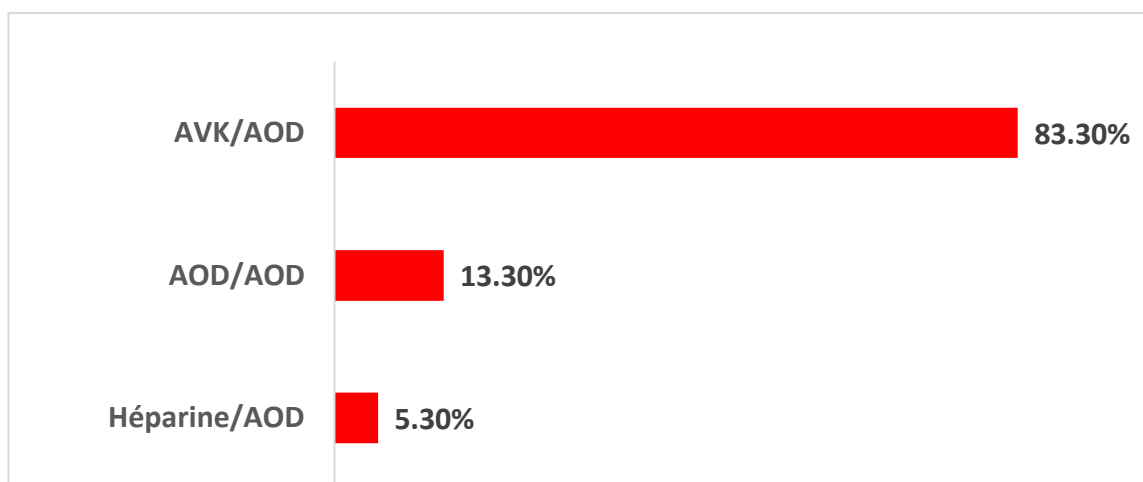


Figure 84: Répartition des patients selon le type de relai

Le switch des AVK vers les AOD constitue le type de relai prédominant.

Tableau 15 : Tableau récapitulatif des caractéristiques du traitement

Variable	Patients sous Rivaroxaban N=112	Patients sous Apixaban N=35	P value
Dose d'AOD standard**:			
Rivaroxaban 20mg– Apixaban 5mg	82 (73.2)	19 (54.3)	
Dose d'AOD adaptée** :			0.000
Rivaroxaban 15mg– Apixaban 2.5mg	30 (26.8)	16(45.7)	
Modalité de traitement **:			
Relai	54 (48.2)	20 (57.1)	0.31
Primo-prescription	58 (51.8)	15 (42.9)	
Type de relai** :			
AVK/AOD	51(45.5)	10(28.6)	
Héparine/AOD	2(1.8)	2(7.7)	0.000
AOD/AOD	1(0.9)	9(25.7)	
Prise antérieure d'AVK**	51 (45.5)	10 (28.6)	0.075

** Effectif (%), MTEV : maladie thromboembolique veineuse, FANV : fibrillation atriale non valvulaire, AOD : anticoagulants oraux direct, AVK : antivitamines K

3. Répartition de la population globale selon les comorbidités, antécédents et scores

3.1. Répartition des patients selon les comorbidités (n=147)

Tableau 16: Répartition des patients selon les principales comorbidités

Variable	Caractéristiques descriptives
Comorbidités **	128 (87.1)
HTA**	125 (80)
Diabète**	37 (25.2)
Dysthyroïdie **	20 (13.6)
Dyslipidémie**	02 (1.4)
Cardiopathie associée**	15 (10.2)
Autres pathologie**	45 (30.6)

** Effectif (%)

87% de nos patients présentent des comorbidités. L'HTA constitue la principale pathologie associée, présente chez 80% de nos patients, suivi du diabète et la dysthyroïdie. 30% de nos patients souffrent d'autres affections telles que l'asthme, l'arthrose et rhumatisme, maladie de parkinson, épilepsie, pathologie de la prostate...

3.2. Répartition des patients selon les antécédents hémorragiques et thrombotiques (ATCD)

Tableau 17 : Répartition des patients selon les ATCD hémorragiques et thrombotiques

Variable	Caractéristiques descriptive
Antécédents hémorragiques**	12 (8.2)
Antécédents thrombotiques**	17 (11.6)

**Effectif (%)

8% de notre population présentaient des ATCD hémorragiques et 11.6% des ATCD thrombotiques.

Répartition des patients selon les scores : les scores ont été estimés uniquement chez les patients avec FANV (n=124)

Tableau 18: Répartition des patients avec FANV selon les scores

Variable	Caractéristiques descriptives
Score CH2DS2-VASC* (n=124)	3.48 ± 1.13 (1-7)
Score CH2DS2-VASC**	
[1-2]	18 (14.5)
≥3	106 (85.5)
Score HAS-BLED* (n= 124)	1.44±0.768 (0-5)
Score HAS-BLED**	
[0-2]	116 (93.5)
≥3	8 (6.5)

*Moyenne ± écart type (Min-Max). ** Effectif (%)

La moyenne du score thrombotique chez la population avec FANV (n=124) est de 3 avec une grande proportion de patients (85.5%) avec un score positif ≥ 3 à fort risque thrombotique. Concernant le score hémorragique HAS-BLED, seulement 6.5 % des patients ont un fort risque hémorragique (score≥3).

4. Répartition de la population globale selon la fréquence des évènements cliniques

Tableau 19 : Fréquence des évènements cliniques

Variable	Caractéristiques descriptives
Evénements hémorragiques sous AOD**	11(7.5)
Evénements thrombotiques sous AOD**	4 (2.7)

** Effectif (%)

11 patients soit (7.5%) de notre population d'études ont présenté des manifestations hémorragiques sous AOD. 2.7% ont présenté des manifestations thrombotiques alors qu'ils étaient sous traitement anticoagulant par AOD.

B. Caractéristiques descriptives des groupes de patients selon le type**AOD****1. Répartition selon les caractéristiques sociodémographiques****Tableau 20 : Caractéristiques sociodémographiques des patients sous rivaroxaban et apixaban**

Variable	Patients sous Rivaroxaban N=112	Patients sous Apixaban N=35	P value
Age (année)*	68.32± 15.99 (18-91)	75.46± 12 (41-93)	0.016
Age (année)* FANV MTEV	72.71±10.73 49.29±20.83	76.06±10.44 65.33±24.50	0.055
Age (année)** < 75 ans ≥75	69 (61.6) 43 (38.4)	14 (40) 21 (60)	0.785
Sexe ** : Femme Homme	72 (64.3) 40 (35.7)	27(77.1) 8 (22.9)	0.157

AXA : Activité anti Xa, *Moyenne ± écart type (Min-Max). ** Effectif (%)

Les patients sous apixaban sont plus âgés que ceux sous rivaroxaban (75.46 ans vs 68.32 ans). Cette différence d'âge est significative ($p=0.016$)

Les femmes constituent les deux tiers des patients pour les deux AOD prescrits.

2. Réparation selon les caractéristiques cliniques et biologique

Tableau 21 : Répartition des patients sous rivaroxaban et apixaban selon les facteurs cliniques

Variable	Patients sous Rivaroxaban N=112	Patients sous Apixaban N=35	P value
Poids (Kg)*	75.50 ± 14.41 (44-115)	74.04 ± 17.12 (35-110)	0.618
Poids (Kg)**:			
<50	4(3.6)	2(5.7)	
[50-100[103(92)	30(85.7)	
≥100	5(4.5)	3(8.6)	0.537
IMC(Kg/m ²)*	28.12 ± 5.27 (15.73-42.96)	28.65 ± 6.48 (14.60-42.96)	0.573
IMC(Kg/m ²)°	27.42 [24.66-31.35]	27.83 [24.99-32.32]	
IMC (Kg/m ²) ** :			0.785
<18	30(26.8)	2(5.7)	
[18-25[1(0.9)	7 (20)	
[25-30[42(37.5)	11(31.4)	
≥30	39(42.9)	15(42.8)	
Créatininémie (mg/dl) °	0.978 [0.75 - 1.19]	1.06 [0.86 - 1.25]	0.595
Créatininémie (mg/dl) ** :			0.594
Normale [0.5-1.30]	91(81.3)	27(77.1)	
Elevée >1.30	21(18.8)	8(22.9)	
Clearance de créatinine (ml/min/1.73m ²) °	68.41 [48.60-93.8]	49.33 [37.06-74.04]	0.004
Clearance de créatinine (ml/min/1.73m ²) **			
DFG ≤50	32(28.6)	18(51.4)	0.013
DFG >50	80(71.4)	17(48.6)	
Clearance de créatinine (ml/min/1.73m ²) **			0.009
DFG 15-29	1(0.9)	4(11.4)	
DFG 30-59	44(39.3)	17(48.6)	
DFG 60-89	36(32.1)	9(25.7)	
DFG ≥90	31(27.7)	5(14.3)	
ASAT (UI/L)*	24.44± 9. 21(13.65-79.52)	22.31± 5.77 (12.85-36.50)	0.387
ASAT (UI/L)**			
Normal [1-34]	109 (97.3)	34 (97.1)	0.896
Elevé > 34	_3 (2.7)	_1 (2.9)	
ALAT (UI/L)*	17 [12.37-24.75]	14.20 [12-20]	0.276
ALAT (UI/L)**			
Normal [1-49]	110 (98.2)	33 (94.3)	0.367
Elevé > 49	2 (1.8)	2 (5.7)	

*Moyenne ± écart type (Min-Max), ** Effectif (%), °médiane [Q1-Q3]

Le poids moyen des patients sous les deux types d'AOD est aux alentours de 75 Kg avec 8.1% et 14.3% de patients avec des poids extrêmes (inférieurs à 50KG ou supérieurs à 100Kg) pour le rivaroxaban et l'apixaban respectivement.

L'IMC moyen est 28.12 supérieur au seuil 25 définissant un surpoids chez les patients sous rivaroxaban soulignant une tendance à un surpoids de nos patients sous rivaroxaban. Parmi les patients sous rivaroxaban 80.4% sont en surpoids et 43% sont obèses. Pour les patients sous apixaban, important à souligner qu'aucun patient ne présentait un poids normal avec 25.7% qui étaient en insuffisance pondérale et 74.28 % en surpoids dont 57% sont obèses.

Les patients sous rivaroxaban ont une médiane de DFG à 68.41ml/min/1.73m² statistiquement supérieure (p=0.004) de celle des patients sous apixaban qui ont une médiane de DFG à 49.33ml/min/1.73m². Les patients avec insuffisance rénale légère et modérée sont majoritaires pour les deux types d'AOD (71.4% et 74.3% cumulées pour le rivaroxaban et l'apixaban respectivement).

Dans notre cohorte, très peu de patients présentaient un taux d'ASAT et d'ALAT élevés (moins de 6 %).

3. Répartition selon les antécédents de prise d'AVK

Tableau 22 : Répartition des patients selon les ATCD de prise d'AVK pour chaque type d'AOD

Type d'AOD	Antécédents de prise d'AVK	
	Oui	Non
Rivaroxaban**	51 (45.5)	61(54.5)
Apixaban**	10 (28.6)	25 (71.4)

45.5 % des patients sous rivaroxaban et 28.6 % sous apixaban ont pris l'AOD en relai aux AVK.

4. Répartition des patients selon le bilan biologique d'hémostase pour chaque AOD

4.1. Rivaroxaban (n=112) :

* Répartition des patients selon le bilan d'hémostase

- Taux de prothrombine (TP)

*Au creux

Tableau 23 : Répartition des patients sous rivaroxaban selon le TP mesuré au creux et comparaison de l'AXA entre les différents groupes

Variable	Patients sous Rivaroxaban	P value	AXA creux ng/ml	P value
TP :				
Bas <70%	25(22.3)	0.119	70 [53.5 -104.5]	0.000
Normal ≥70%	87(77.7)		31 [14- 47]	
			36.01±29.14 (2-175)	

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), Effectif (%), Moyenne ± écart type (Min-Max), Médiane [Q1,Q3]

- Au creux, le TP est bas chez 22 % des patients sous rivaroxaban correspondant à une médiane de concentration à 70 ng/ml et une marge allant de (13-324) ng/ml et est normal chez 78 % des patients présentant une médiane de concentration à 31ng/ml allant de (2-175) ng/ml.

*Au pic

Tableau 24 : Répartition des patients sous rivaroxaban selon le TP mesuré au creux et comparaison de l'AXA entre les différents groupes

Variable	Patients sous Rivaroxaban	P value	AXA pic ng/ml	P value
TP (%):				
<70%	107(95.5)	0.000	300±113 (80 - 647)	0.000
≥70%	5(4.5)		142±23.8 (121 - 183)	

AXA : Activité anti Xa(ng/ml), Effectif (%), Moyenne ± écart type (Min-Max), Médiane [Q1,Q3]

- Au pic, le TP est bas chez la majorité des patients (95%) avec une moyenne de concentration à 300 ng/ml et une marge allant de (80-647) ng/ml. Seulement 5 patients présentaient un TP normal pour une moyenne de concentration à 142ng/ml et une marge allant de (121-183)ng/ml.

- International Normalized Ratio (INR)

*Au creux

Tableau 25 : Répartition des patients sous rivaroxaban selon l'INR mesuré au creux et comparaison de l'AXA entre les différents groupes

Variable	Patients sous Rivaroxaban	P value	AXA creux ng/ml	P value
INR				
[1-1.5]	102(91.1)	0.212	36.5 [14.75.- 56.5]	0.000
] 1.5-2]	10(8.9)		76[52.7.- 130.7]	

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), Effectif (%), Moyenne ± écart type (Min-Max), Médiane [Q1,Q3]

Pour une médiane d'AXA creux à 36.5ng/ml contre 76ng/ml, l'INR est inférieur ou égale à 1.5 chez 91% des patients.

* Au pic

Tableau 26 : Répartition des patients sous rivaroxaban selon l'INR mesuré au pic et comparaison de l'AXA entre les différents groupes

Variable	Patients sous Rivaroxaban	P value	AXA pic ng/ml	P value
INR				
[1-1.5]	26(23.2)	0.000	201.7±76.7 (80-384)	0.000
] 1.5-2]	45(40.2)		272.9±80.4(122-424)	
] 2-3]	34(30.4)		370.5±118(163-647)	
>3	7(6.3)		383.6±131.6(173-555)	

AXA : Activité anti Xa(ng/ml), Effectif (%), Moyenne ± écart type (Min-Max), Médiane [Q1,Q3]

Au pic, L'INR est inférieur à 2 chez 63.4% de nos patients pour des concentrations thérapeutiques qui vont de 80 à 424 ng/ml. Cependant, on peut noter que l'INR augmente avec l'augmentation des concentrations.

- Ratio TQ

Tableau 27 : Répartition des patients sous rivaroxaban selon le ratioTQ mesuré au creux et pic

Ratio TQ	%patients au creux	AXAcreux	%patients au pic	AXApic
≤ 1.2	74 (66.1)	31[13- 48]	4(3.6)	217.2±93.7(133-351)
] 1.2-1.5]	32(28.6)	54.5 [34.7- 79.7]	24(21.4)	204±74.7(80-368)
> 1.5	6(5.4)	77.8±27.3 (49-121)	84(75)	322±112.7(122-647)

AXA : Activité anti Xa(ng/ml), Effectif (%), Moyenne ± écart type (Min-Max), Médiane [Q1,Q3]

Au creux, le RatioTQ est inférieur à 1.5 chez presque 95% des patients pour des concentrations médiane à 31et 54.5 ng/ml pour les deux groupes de RatioTQ ≤ 1.2 et]1.2-1.5].

La minorité (5%) avec un RatioTQ supérieur à 1.5 avaient une médiane de concentration plus élevée que les deux groupes précédents à 78 ng/ml avec une fourchette de concentration AXA allant de 49 à 121ng/ml.

Au pic, on constate que la majorité des patients ont un RatioTQ >1.2 (96.5%) dont 75% ont un ratio>1.5 pour des moyennes de concentrations AXA à 204 et 322ng/ml dans les deux groupes de RatioTQ]1.2-1.5] et >1.5 respectivement. A noter que 4 patients présentaient un RatioTQ ≤1.2 malgré une moyenne de concentration assez élevée à 217ng/ml et une fourchette allant de (133-351) ng/ml.

- TCA et ratio TCA

Tableau 28 : Répartition des patients sous rivaroxaban selon le TCA et Ratio TCA mesurés au creux et pic

TCA	%patients au creux	AXAcreux	%patients au pic	AXApic
Normal (≤ TCA Témoin +10 sec)	108(96.4)	38.5 [17.7- 61.5]	33(29.5)	242.9±112.5 (80 - 647)
Allongé (>TCA Témoin +10 sec)	4(3.6)	29 [12- 59]	79(70.5)	313.8±111.6 (121 - 555)
[1-1.2]	88(78.6)	37 [14.2- 59.7]	26(74.3)	253.6±118 (80 - 444)
]1.2-1.5]	20(17.9)	54[25.7- 59]	6(17.1)	257.7±98.4 (115 - 647)
>1.5	4(3.5)	29 [10- 78.5]	3(8.6)	339±119.3 (121 - 555)

AXA : Activité anti Xa(ng/ml), Effectif (%), Moyenne ± écart type (Min-Max), Médiane [Q1,Q3], TCAM/T : TCA malade/témoin

-Au creux, plus que 96% des patients avaient un TCA normal malgré une médiane de concentration à 38.5 ng/ml contre 29ng/ml chez les patients avec TCA allongé. Pareil, le RatioTCA est inférieur à 1.5 chez 96.5% des patients dont les concentrations médianes sont supérieure à 30 ng/ml (Q3=59ng/ml) alors qu'il était >1.5 chez quatre patients avec une médiane de concentration à 29 ng/ml.

-Au pic, le TCA est prolongé chez 70% des patients, normal chez le reste des patients présentant des concentrations moyennes de 243 ng/ml allant de 80 à 647 ng/ml. Important à noter que le ratioTCA au pic était <1.5 chez 91.4% des patients et <1.2 chez 74% malgré des concentrations moyennes dépassant 250ng/ml.

*** Corrélation entre l'AXA au pic et creux chez les patients sous rivaroxaban et les paramètres du bilan d'hémostase**

Tableau 29 : Corrélation AXA creux et pic sous rivaroxaban avec TP, INR, RatioTQ, TCA, RatioTCA

	TP	INR	RatioTQ	TCA	RatioTCA
Coefficient de corrélation (rho) AXA creux	- 0.621	0.632	0.598	0.102	0.083
P value	0.000	0.000	0.000	0.313	0.415
Coefficient de corrélation (rho) AXA pic	- 0.654	0.657	0.563	0.224	0.214
P value	0.000	0.000	0.000	0.026	0.034

On note une corrélation forte très significative ($p < 0.001$) entre les AXA au creux et pic et le TP, INR et RatioTQ allant de 56% jusqu'au 65% au pic. Pour le TCA et son Ratio, il y a une corrélation moyenne de l'ordre de 22% au pic uniquement.

4.2 Apixaban (n=35)

* Répartition des patients selon le bilan d'hémostase

Tableau 30 : Répartition des patients sous apixaban selon les paramètres d'hémostase

	Patients au creux*	AXAcreux	P value	Patients au pic*	AXApic	P value
TP :						
Bas <70%	4(11.4)	124.7 ± 65.43 (45-185)	0.565	14(40)	282.6± 95.5 (161 - 378)	0.004
Normal ≥ 70%	31(88.6)	80[68-130]		21(60)	185.5±86.1 (47 - 378)	
INR :						
[1-1.5]	34(97.1)	89 [66.7-130]	-	31(88.6)	208.2± 81.7 (47 - 378)	0.006
] 1.5-2]	1(2.9)	--		4(11.4)	351±156.1 (161 - 542)	
RATIO TQ						
≤ 1.2	26(74.3)	80[63.7-119.2]	0.05	18(51.4)	177±78.05(47-319)	0.011
] 1.2-1.5]	9(25.7)	130[80.5-206.5]		14(40)	272±101.3(115-542)	
>1.5	0			3(8.6)	287.3±110.6(161-367)	
TCA						
Normal (≤TCA Témoin +10 sec)	35(100)	98[68-130]	-	31(88.6)	213.3±100.1 (47 - 542)	0.068
Allongé (>TCA Témoin +10 sec)	0	--		4(11.4)	311±61.3 (224 - 367)	
RatioTCA						
[1-1.2]	31(88.6)	80[63 -120]	0.007	26(74.3)	201±101.2 (47- 542)	0.060
]1.2-1.5]	4(11.4)	189.5 [140.2-223]		6(17.1)	289.5±75.5 (188 - 378)	
>1.5	0	--		3(8.6)	298±49.9 (241 - 334)	

AXA : Activité anti Xa(ng/ml), *Effectif (%), Moyenne ± écart type (Min-Max), Médiane [Q1,Q3]

Au creux, le TP est normal chez 88.6% des patients sous apixaban, pour une médiane de concentration à 80 ng/ml non significativement différente ($p>0.05$) de celle observée chez les patients avec TP bas affichant une moyenne d'AXA à 124 ng/ml. Au pic, le TP reste normal chez 60% des malades qui avaient une moyenne d'AXA à 185 ng/ml différente de façon significative ($p=0.004$) de celle observée chez ceux avec TP bas ayant une AXA moyenne à 282ng/ml.

Concernant l'INR, il est inférieur à 1.5 chez presque tous les patients au creux. De même, au pic, il demeure inférieur à 1.5 chez 88.6% d'entre eux et inférieur à 2 chez la totalité pour des concentrations allant de 47 à 542ng/ml. Cependant, l'AXA est différente de façon significative entre les sujets avec INR inférieur et supérieure à 1.5 ($p=0.006$).

Le RatioTQ au creux est <1.2 chez 74% des patients et <1.5 chez la totalité. La médiane des concentrations à 80ng/ml et 189ng/ml entre les deux groupes respectifs est cependant différente de façon significative ($p=0.007$). Au pic, uniquement 8.6% ont présenté un RatioTP > 1.5 pour une moyenne de concentration à 287ng/ml, différente significativement ($p=0.011$) de celles des groupes avec RatioTQ < 1.2 et $]1.2-1.5]$. Ainsi, le RatioTP au pic persiste <1.5 chez 91.4% des patients présentant des concentrations allant de 47 à 542 ng/ml.

Le TCA au creux était normal chez la totalité de nos patients sous apixaban pour une médiane de concentration à 98 ng/ml. Au pic le TCA s'est prolongé uniquement chez 11% des patients (soit 4 patients) présentant une moyenne d'AXA =311ng/ml non statistiquement différente de celle observée chez les patients avec TCA normal (moyenne AXA=213ng/ml).

Le RatioTCA au creux est inférieur à 1.5 chez tous les patients sous apixaban et < 1.2 chez 88% d'entre eux. Les médianes de concentrations à 80 et 189ng/ml dans les deux groupes de RatioTCA $[1-1.2]$ et $]1.2-1.5]$ sont différentes de manière significative ($p=0.007$). Au pic, le RatioTCA était >1.5 uniquement chez 3 patients (soit 8.6%) présentant une moyenne d'AXA à 298ng/ml.

* **Corrélation entre l'AXA au pic et creux chez les patients sous apixaban et les paramètres du bilan d'hémostase**

Tableau 31: Corrélation entre l'AXA au pic et creux des patients sous apixaban et les paramètres du bilan d'hémostase de routine

	AXAcreux		AXApic	
	Coefficient de corrélation	P value	Coefficient de corrélation	P value
TP	-0.345	0.049	-0.547	0.001
INR	0.345	0.043	0.506	0.003
RatioTQ	0.358	0.035	0.506	0.003
TCA	0.095	0.599	0.205	0.238
RatioTCA	0.085	0.640	0.233	0.178

On note une corrélation moyenne à fort statistiquement significative entre les AXA au creux et pic et le TP, INR et RatioTQ allant de 34% au creux jusqu'au 54% au pic. Pas de corrélations entre l'AXA et TCA ou son Ratio.

C. Evaluation de l'efficacité et la sécurité des AOD par la mesure plasmatique de l'inhibition de l'activité du FXa.

Dans cette partie de l'étude, nous évaluant l'efficacité et la sécurité des AOD en étudiant la relation entre les niveaux plasmatique d'AOD mesurés par AXA et les complications hémorragiques ou thrombotiques survenues au cours de la période de suivi.

1. Etude des évènements hémorragiques

1.1. Caractéristiques des patients avec des évènements hémorragiques

Tableau 32: Principaux caractéristiques des patients avec des évènements hémorragiques

N°	Type d'AOD	Sexe, age(an)	IMC (Kg/m ²)	DFG (ml/min)	Indication	Dose (/ jour)	CHA2DS-VASC	HAS-BLED
1	Rivaroxaban	F, 41	25.76	88.49	MTEV	15 mg	-	-
2	Rivaroxaban	F,37	19.83	65.89	FANV	20 mg	2	1
3	Rivaroxaban	F,69	28.64	69.89	FANV	20 mg	3	3
4	Rivaroxaban	F,62	31.23	97.95	FANV	20 mg	4	2
5	Rivaroxaban	H,80	30.37	71.17	FANV	15 mg	5	2
6	Rivaroxaban	H,78	24.62	50.57	FANV	20 mg	3	1
7	Rivaroxaban	H, 70	23.44	54.65	FANV	20 mg	3	1
8	Rivaroxaban	H,49	23.18	79.43	MTEV	20 mg	-	-
9	Rivaroxaban	H, 84	21.50	37.70	FANV	15 mg	2	1
10	Apixaban	H,44	30.19	155.3	FANV	5 mg X 2	1	0
11	Apixaban	F,64	31.96	93.72	FANV	2.5mgX 2	4	2

Nos patients avec complications hémorragiques (n=11) sont caractérisés par une légère prédominance des hommes (54.5%). L'âge moyen était à 61 ans et ceux âgés de plus de 70 ans représentent uniquement le tiers. 72.73% des patients avec complications hémorragiques avaient une fonction rénale altérée, avec une moyenne de DFG à 69ml/min. La moitié presque avait une insuffisance rénale légère, 27% modérée. Pas d'insuffisance rénale sévère chez les patients compliqués.

Les patients sous rivaroxaban (n=9) ont une moyenne d'âge à 63.33± 17.30 ans allant de 37 à 84 ans. Cependant, la moyenne d'âge était à 68.57 ans chez ceux avec FA (n=7) contre 45 ans chez ceux avec une MTEV (n=2). L'IMC moyen est à 25 avec des extrémités de 19.83 à 31.23. La fibrillation atriale constitue la majeure indication du traitement anticoagulant (77.8% soit 7/9), prescrit chez le tiers des patients en dose réduite à 15mg (3/9 patients). La moyenne du score CHA2DS-VASC (n=7) est 3 allant de 2 à 5, celle de l'HAS-BLED était à 1.33 allant de 0 à 3.

Les deux patients sous apixaban ayant eu des incidents hémorragiques étaient âgés à 44 et 64 ans, un homme et une femme respectivement. Les deux se sont fait prescrire l'apixaban pour la prévention d'AVC et d'ES secondaire à une fibrillation atriale, ayant une clairance de créatinine normale supérieure à 90 ng/ml. La femme était en dose réduite à 2.5 mg/jr en raison de ces antécédents hémorragiques.

1.2. Caractéristiques des évènements hémorragiques (type, gravité)

Tableau 33 : Caractéristiques des évènements hémorragiques (Type, gravité)

N° patient	Type de l'hémorragie	Sévérité
1	Epistaxis répétées	Mineure
2	Ménorragie permanente	Mineure
3	Hémorragie oculaire (intra-vitérienne)	Majeure (MB)
4	Epistaxis répétées, gingivorragie Hématome 38 cm2	Mineure (CRNMB)
5	Sous-conjonctivale	Mineure
6	Hémospémie	Mineure
7	Epistaxis répétées	Mineure
8	Hématurie macroscopique	(CRNMB)
9	Epistaxis répétées	Mineure
10	Hémospémie	Mineure
11	Epistaxis nécessitant hospitalisation pour tamponnement et méchage	(CRNMB)

CRNMB (clinically relevant non major bleeding) : saignement cliniquement significatif non majeur [Kaatz]

MB (major bleeding): Hémorragie majeure [Schulman]

Pour l'ensemble des AOD, les hémorragies mineures constituent 64%, les saignements modérés (CRNMB) 27% et les majeurs (MB) 9%.

Les épistaxis répétées (36.36%) constituaient le type prédominant, suivi d'hémospémie (18.18%) et puis d'autres localisations mineures ou CRNMB (gingivorragie, hématome, ménorragie...). La seule hémorragie majeure dans notre étude était à siège intraoculaire.

➤ Répartition des hémorragies selon la gravité pour chaque AOD

- Rivaroxaban

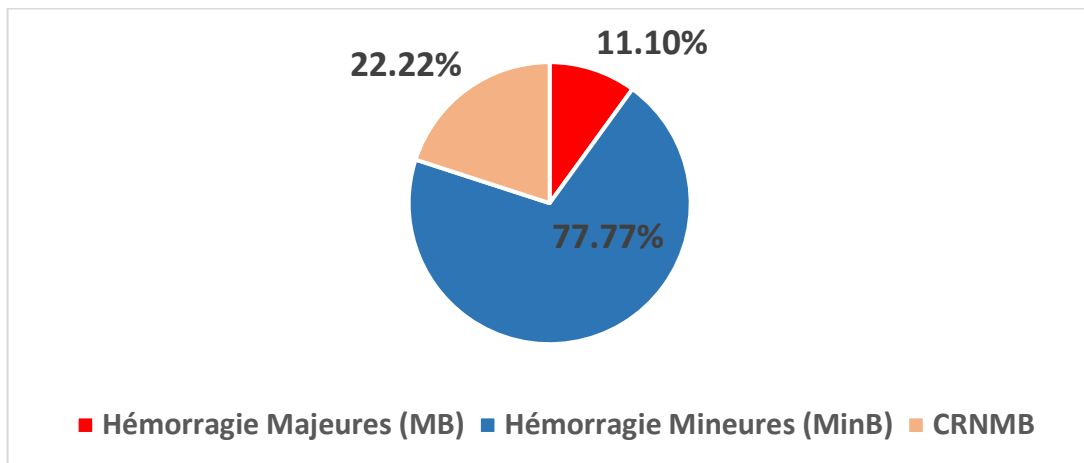


Figure 85: Répartition des Hémorragies selon la gravité des patients sous rivaroxaban

Chez les patients sous rivaroxaban, Les manifestations mineures dominaient le tableau des incidents hémorragiques (77%), suivi des saignements modérés CRNMB (2/9) chez deux patients dont un avait des hématuries macroscopiques permanentes spontanées et l'autre des hématomes spontanés dépassant les 25 cm. Les manifestations hémorragiques majeures ne représentent que 11%, observées chez un seul patient qui a fait une hémorragie intravitéenne majeure pris en charge en milieu hospitalier.

- Apixaban

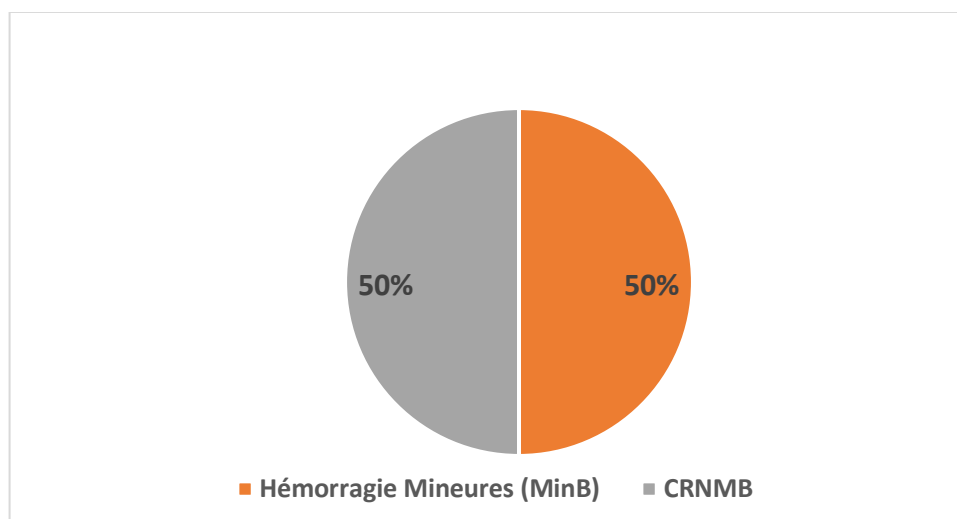


Figure 86: Répartition des hémorragies selon la gravité des patients sous Apixaban

Chez les deux patients sous apixaban avec des complications hémorragiques, l'un présentait une hémospémie mineure et l'autre une épistaxis abondante nécessitant l'hospitalisation et la réalisation de tamponnement antérieur de la fosse nasale et méchage (CRNMB).

1.3. L'incidence

L'incidence annuelle des événements hémorragiques de notre population d'étude est estimée à 7.48 pour 100 patient /an pour les deux AOD confondues.

Tableau 34 : Incidence des événements hémorragiques pour le rivaroxaban

Type/sévérité des événements hémorragiques	Hémorragies Totales	Hémorragies mineures (MinB)	Hémorragies Majeures (MB)	CRNMB
Incidence (pour 100 pts/an)	8.03	5.35	0.89	1.78
Incidence (pour 100 pts/an) en FA	7.69	6.59	1.09	1.09
Incidence (pour 100 pts/an) EN MTEV	9.5	4.75	0	4.75

L'incidence des hémorragies majeures (MB) sous rivaroxaban est 0.89 pour 100 patients /an. Elle est de 1.78 et 5.35 pour 100 patients /an pour les CRNMB et les hémorragies mineures respectivement

Selon l'indication et par type d'AOD, l'incidence des événements hémorragiques chez les patients sous rivaroxaban avec une FA est 7.69 pour 100 patients /an (7/91).

Pour ceux ayant une MTEV, l'incidence globale est estimée à 9.5 pour 100 patients/an (2/21) avec 4.75 pour 100 patients /an pour les hémorragies mineures et CRNMB chacune. Pas d'hémorragies majeures chez ces patients.

Tableau 35 : Incidence des événements hémorragiques pour l'apixaban

Type/sévérité des événements hémorragiques	Hémorragies Totales	Hémorragies mineures (MinB)	Hémorragies Majeures (MB)	CRNMB
Incidence (pour 100 pts/an) en FA	5.71	2.85	0	2.85

Concernant l'apixaban, l'incidence est de 2.85 pour 100 patients /an aussi bien pour les CRNMB que pour les hémorragies mineures. Pour l'Apixaban, l'incidence est estimée à 5.71 pour 100 patients / an pour l'ensemble des hémorragies (2/35). Le nombre des patients compliqués est faible pour pouvoir donner une estimation sur l'incidence par gravité, localisation et indication.

1.4. Résultats des mesures de concentration AXA et interactions médicamenteuses potentielles

Tableau 36 : Résultats de mesures de l'AXA au pic et creux et les potentielles interactions médicamenteuses chez les patients avec évènements hémorragiques

N°	AXA creux (ng/ml)	AXA pic (ng/ml)	Interactions médicamenteuse PK potentielles	Interactions médicamenteuse PD potentielles
1	15	383	/	/
2	08	190	Carbimazole	/
3	20	196	/	/
4	5	299	Flecaine	AAS (erreur de prescription)
5	20	133	/	AAS (Pose de stent coronarien)
6	22	241	/	/
7	31	403	/	/
8	03	156	Benzimidazole	/
9	26	192	Valproate de sodium	/
10	46	115	/	/
11	70	176	Anastrozole	AINS (Ibuprofène, celecoxib)

AAS : acide acétylsalicylique, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens, PK : pharmacocinétique, PD:pharmacodynamique

Les patients sous rivaroxaban présentait une AXA creux moyenne à 16.67 ng/ml allant de 3 à 31 ng/ml. La moyenne d'AXA au pic était à 243 ± 97 ng/ml allant de 133 à 403. La principale association médicamenteuse source de risque hémorragique notée est celle avec l'acide acétylsalicylique

Chez les patients sous apixaban, la moyenne d'AXA creux était 58 ng/ml contre 145 ng/ml au pic. L'un des deux patients prenait parallèlement à l'apixaban, deux AINS source d'interaction pharmacodynamique redoutable.

1.5. Analyse des facteurs de risque associés aux évènements Hémorragiques

a) Rivaroxaban

Pour évaluer les facteurs de risque des évènements hémorragiques chez les patients sous rivaroxaban et étudier l'association avec la mesure des concentrations par l'activité anti-Xa (AXA) au pic et au creux, on a procédé à un modèle de régression binaire univariée puis multivariée entre les patients sans évènements hémorragiques (n=113) et ceux ayant eu un évènement hémorragique (n=9).

a.1) Facteurs sociodémographiques et cliniques

Tableau 37 : Régression logistique univariée évaluant l'association entre les facteurs (âge, sexe, poids et IMC) et l'évènement hémorragique sous AOD

Variables	Évènement hémorragique* N=9	Sans Évènement hémorragique* N=103	P value	Régression logistique univariée			P value
				Odds ratio brute	Intervalle de confiance à 95%		
					Borne inférieure	Borne supérieur	
Age*(année)	63.3±17.3 (37-84)	68.7±15.8 (18-91)	0.332	0.980	0.946	1.019	0.334
Age **							
<75ans	6 (9.4 %)	58 (90.6%)	0.547	1	0.153	2.719	0.550
≥75 ans	3 (6.3 %)	45(93.7%)					
Sexe **: Homme	5 (12.8%)	34(87.2%)	0.173	1	-	-	-
Femme	4 (5.5%)	69 (95.5%)					
Poids*	69.4±11.1 (54-93)	76± 14.5 (44-115)	0.187	0.967	0.920	1.017	0.187
Poids**							
< 60 kg	2 (11.8)	15 (88.2)	0.539	1	0.317	8.852	0.543
≥ 60 kg	7 (7.4)	88 (92.6)					
IMC*	25.3±3.95 (19.8-31.2)	28.3±5.32 (15.7-42.9)	0.107	0.889	0.769	1.027	0.109

*Moyenne ± écart type (Min-Max), ** Effectif (%)

On note qu'il n'existe aucune différence significative de l'âge, du sexe, du poids ou de l'IMC entre les patients avec et sans hémorragie (p>0.05)

Tableau 38 : Régression logistique univariée évaluant l'association entre des facteurs cliniques et l'évènement hémorragique sous AOD

Variables	Évènement hémorragique** n=9	Sans Évènement hémorragique** n=103	P value	Régression logistique univariée			P value
				Odds ratio brute	Intervalle de confiance à 95%		
					Borne inférieure	Borne supérieur	
Comorbidités**							
Non	2(12.5)	14(87.5)	0.478	1	-	-	0.484
Oui	7(7.3)	89(92.7)		1.816	0.342	9.643	
Cardiopathie associée**							
Non	7(7)	93(93)	0.565	1	-	-	0.260
Oui	2(16.7)	10(83.3)		0.376	0.069	2.063	
Diabète**							
Non	7(8.3)	77(91.7)	0.841	1	-	-	0.841
Oui	2(7.1)	26(92.9)		1.181	0.231	6.051	
HTA**							
Non	2(10)	18(90)	0.721	1	-	-	0.722
Oui	7(7.6)	85(92.4)		1.349	0.259	7.037	
Dysthyroïdie**							
Non	7(7.2)	90(92.8)	0.417	1	-	-	0.425
Oui	2(13.3)	13(86.7)		0.506	0.095	2.701	
Score CH2DS2-VASC*	3±1.15	3.41±1.16	0.308	1.45	0.645	3.265	0.368
Score CH2DS2-VASC**							
[1-2]	3(16.7)	15(83.3)	0.094	1	-	-	0.112
≥3	4(5.2)	73(94.8)		3.650	0.739	18.02	
Score HAS-BLED*	1.57±0.78	1.34±0.67	0.473	0.638	0.229	1.780	0.390
Score HAS-BLED**							
[0-1]	8(7.4)	100(92.6)	0.204	1	-	-	0.239
≥3	1(25)	3(75)		0.240	0.022	2.580	

** Effectif (%), moyenne ±SD

Pas de différence significative selon les comorbidités ou les scores CH2DS2-VASC et HAS-BLED entre les patients avec et sans hémorragie (p>0.05).

a.2) Facteurs pharmacologiques

Tableau 39: Régression logistique univariée évaluant l'association entre les facteurs pharmacologiques et l'évènement des hémorragies sous AOD

Variables	Évènement hémorragique** n=9	Sans Évènement hémorragique** n=103	P value	Régression logistique univariée			
				Odds ratio brute	Intervalle de confiance à 95%		P value
					Borne inférieure	Borne supérieur	
Dose**							
20 mg	6(7.3)	76(92.7)	0.644	1	-	-	
15 mg	3(10)	27(90)		0.711	0.166	3.041	0.645
Modalité de traitement **:							
Primoprescription	6 (10.2)	53(89.8)		1	-	-	-
Relai	3 (5.7)	50 (94.3)	0.381	1.887	0.448	7.954	0.387
Antiarythmique**							
Non	7(9.1)	70(90.9)		1	-	-	
Oui	2(5.7)	33(94.3)	0.542	1.650	0.325	8.380	0.546
Statines**							
Non	7(8.8)	73(91.2)		1	-	-	
Oui	2(6.3)	30(93.7)	0.660	1.438	0.282	7.326	0.662
Atorvastatine**							
Non	7(7.4)	87(92.6)		1	-	-	
Oui	2(11.1)	16(88.9)	0.600	0.644	0.122	3.383	0.603
Ac acétylsalicylique 100mg (AAS)**							
Non	7(6.5)	100(93.5)		1	-	-	
Oui	2(40)	3(60)	0.007	9.524	1.360	66.698	0.023
β bloquants**							
Non	4(7.3)	51(92.7)		1	-	-	
Oui	5(8.8)	52(91.2)	0.770	0.816	0.207	3.211	0.771
Agrégats plaquettaires **							
Non	8(7.5)	98(92.5)		1	-	-	
Oui	1(16.7)	5(83.3)	0.424	0.408	0.042	3.93	0.438
Diurétiques**							
Non	7(9.1)	70(90.9)		1	-	-	
Oui	2(5.7)	33(94.3)	0.542	1.650	0.325	8.38	0.546
AINS**							
NON	9(8.5)	97(91.5)	0.457	1	-	-	0.999
OUI	0	6(100)					

** Effectif (%)

Il existe une différence significative ($p=0.007$) lors de la prise de l'AAS en association avec le rivaroxaban entre les patients présentant et non une hémorragie.

a.3) Les antécédents

Tableau 40: Régression logistique univariée évaluant l'association entre les antécédents et l'évènement hémorragique sous AOD

Variables	Évènement hémorragique** n=9	Sans Évènement hémorragique** n=103	P value	Régression logistique univariée			
				Odds ratio brute	Intervalle de confiance à 95%		P value
					Borne inférieure	Borne supérieur	
ATCD de prise d'AVK							
NON	6(5.4)	55(49.1)	0.443	1	-	-	0.448
OUI	3(2.7)	48(42.9)		1.745	0.414	7.359	
ATCD hémorragiques							
NON	10 (8.9)	93 (83.0)	0.892	1	-	-	-
OUI	1 (0.9)	08 (7.1)		0.860	0.97	7.600	0.387
ATCD thrombotiques							
NON	9(8.0)	92 (82.1)	0.302	1	-	-	-
OUI	0(0.0)	11 (9.80)		-	-	-	-

Aucune différence significative pour les antécédents thrombotiques, hémorragiques et de prise d'AVK entre les deux groupes ($p>0.05$).

a.4) Les paramètres biologiques

Tableau 41: Régression logistique univariée évaluant l'association entre les paramètres biologiques et l'évènement hémorragiques sous AOD

variables	Évènement hémorragique n=9	Sans Évènement hémorragique n=103	Pvalue	Régression logistique univariée			
				Odds ratio brute	Intervalle de confiance à 95%		P value
					Borne inférieure	Borne supérieur	
Hémoglobine*(g/dl)	13.76±2.3 (8.4-16.3)	13.12±1.86 (5.2-16.6)	0.331	1.273	0.809	1.890	0.326
Plaquettes*(10 ³ /µl)	196±54.19 (128-281)	218±83.7 (57 -586)	0.434	0.996	0.985	1.006	0.429
TP au creux*(%)	90.7±10.35 (76-100)	80.9±15.12 (44-100)	0.059	1.055	0.995	1.118	0.071
TP PIC*(%)	45.7±10.91 (30-63)	45±13.9 (14-62)	0.880	1.004	0.995	1.055	0.879
INR Creux*	1.07±0.08 (1-1.20)	1.19±0.17 (1-1.80)	0.057	0.002	0	1.721	0.072
INR Pic*	1.87±0.40 (1.38-2.62)	1.98±0.67(1.19-5.13)	0.622	0.731	0.213	2.510	0.619
Ratio TQ au creux*	1.06±0.07 (1 -1.19)	1.17±0.17(1-1.81)	0.056	0.001	0	1.533	0.064
Ratio TQ au Pic*	1.81±0.36 (1.35 -2.47)	1.91±0.63(1.12-5.07)	0.650	0.738	0.201	2.707	0.647
TCA au creux*(Sec)	32.6±2.68 (30 -38)	33.1±4.62(20.3-62.4)	0.694	0.973	0.819	1.156	0.755
TCA au pic*(Sec)	43.6±8.14 (34 -57)	46±9.47 (31-91)	0.471	0.968	0.886	1.057	0.466
Ratio TCA au creux*	1.09±0.08 (1 -1.27)	1.10±0.16 (0.63 -2.05)	0.718	0.395	0.003	57.67	0.715
Ratio TCA au pic*	1.45±0.27 (1.13 -1.92)	1.53±0.31(1 -3.04)	0.447	0.349	0.024	5.087	0.441
DGF(ml/min/1.73m ²) *	69±19.21 (37.3 -97.9)	76.09±36 (21.2 -196.7)	0.565	0.993	0.972	1.016	0.562
ASAT (UI/L)	24.36 ±5.05 (19.51-33.13)	24.45± 9.50 (13.65-79.52)	0.649	1.001	0.929	1.079	0.977
ALAT (UI/L)	22.55 ± 13.54 (12-50)	19.68±9.78 (7-51)	0.748	0.975	0.918	1.036	0.415

*Moyenne ± écart type (Min-Max), ** Effectif (%)

Pas de différence significative dans la moyenne du taux d'hémoglobine entre les patients avec et sans hémorragie. La moyenne du taux des plaquettes (196 G/L) est plus basse chez les patients avec hémorragie mais de façons non significatives par rapport à celle sans hémorragie (218 G/L).

Le TP au creux est moins bas chez les patients avec hémorragie (moyenne à 90.7 % vs 80.9%) mais cette différence n'est pas statistiquement significative (p=0.059). La moyenne du TP au pic est proche dans les deux groupes (TP≈45%). L'INR au creux est inférieur à 1.2 chez les patients avec hémorragie avec une moyenne à 1.07 contre 1.19 chez les groupes non hémorragiques dont l'INR dépasse les 1.5 chez certains. Au pic les INR sont proches. Le ratio TQ au pic et au creux est plus bas chez les patients ayant fait des hémorragies mais cette différence reste non significative. Pareil pour le TCA et le ratio TCA, les différences entre les deux groupes ne sont pas statistiquement significatives au creux et pic.

Les patients ayant fait des hémorragies ont une clearance de créatinine inférieure à celle des patients sans hémorragies (69 vs 76ml/min) mais qui reste statistiquement non significative. Pas de différence dans les taux d'ASAT et ALAT entre les deux groupes.

a.5) Les concentrations AXA au pic et creux (étude d'association entre les AXA creux et pic et les évènements hémorragiques)

Tableau 42: Régression logistique univariée évaluant l'association entre les concentrations d'AXA au creux et pic et l'évènement hémorragique sous AOD

variables	Événement hémorragique 9 (42.3 %)	Sans Événement hémorragique 103 (57.7 %)	P value	Régression logistique univariée			
				Odds ratio brute	Intervalle de confiance à 95%		P value
					Borne inférieure	Borne supérieur	
AXA pic*	243.6±97.2 (133-403)	297.2±116.9 (80-647)	0.185	1.005	0.998	1.012	0.188
AXA creux ^o	20[6.5-24]	42[20.62]	0.002	1.070	1.014	1.129	0.013
AXA pic							
AXA pic < 200 ng/ml	5 (4.5)	21 (18.8)	0.017	4.881	1.204	19.782	0.026
AXA pic ≥ 200 ng/ml	4 (3.6)	82 (73.2)					

*Moyenne ± écart type (Min-Max), ^omédiane [Q1-Q3], ** Effectif (%)

La médiane de l'AXA au creux est inférieure chez les patients ayant fait des manifestations hémorragiques de façon très significative (p=0.002) par rapport à celle sans hémorragies (20 vs 42 ng/ml).

La moyenne de l'AXA au pic est inférieure chez les patients avec des hémorragies que ceux sans hémorragies (243 vs 297ng/ml) mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Cependant, on a constaté qu'il existe une différence significative (p=0.017) des évènements hémorragiques entre les groupes de patients avec une concentration AXA au pic supérieure et inférieure à 200 ng/ml.

Tableau 43: Régression logistique univariée et multivariée évaluant l'association entre les facteurs (âge, sexe, IMC, DFG, Score CH2DS2-VASc, RatioTP creux et l'AXA au pic et creux) et l'évènement hémorragiques sous AOD

Variables	Évènement hémorragique** 9 (42.3 %)	Sans Évènement hémorragique** 103 (57.7 %)	Régression logistique univariée				Régression logistique multivariée			
			Odds ratio brute	Intervalle de confiance à 95%		P value	Odds ratio	Intervalle de confiance à 95%		P value
				Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure	
Sexe **:										
Homme	5 (12.8)	34 (87.2)	1	-	-	-	1	-	-	-
Femme	4 (5.5)	69 (95.5)	2.537	0.640	10.058	0.185	7.893	0.969	64.303	0.054
Age*(année)	63.3±17.3 (37-84)	68.7±15.8 (18-91)	0.980	0.946	1.019	0.334	AE	AE	AE	0.586
DFG (ml/min/1.73m2) *	69±19.21 (37.3 -97.9)	76.09±36 (21.2 -196.7)	0.993	0.972	1.016	0.562	AE	AE	AE	0.148
IMC*	25.3±3.95 (19.8-31.2)	28.3±5.32 (15.7-42.9)	0.889	0.769	1.027	0.109	AE	AE	AE	0.385
Score CH2DS2-VASC**										
[1-2]	3(16.7)	15(83.3)	1	-	-	-	1	-	-	-
≥3	4(5.2)	73(94.8)	3.650	0.739	18.02	0.112	AE	AE	AE	0.426
AXA creux°	20[6.5-24]	42[2062]	1.070	1.014	1.129	0.013	1.078	1.011	1.148	0.021
Ratio TQ au creux*	1.06±0.07 (1 -1.19)	1.17±0.17 (1-1.81)	0.001	0	1.533	0.064	AE	AE	AE	0.504
AXA pic										
AXA pic < 200 ng/ml	5 (4.5)	21 (18.8)								
AXA pic ≥ 200 ng/ml	4 (3.6)	82 (73.2)	4.881	1.204	19.782	0.026	8.054	1.092	59.419	0.041

*Moyenne ± écart type (Min-Max), ** Effectif (%), AE : Absent de l'équation

NB : - Les facteurs avec une p value <0.20 en analyse univariée sont intégrés dans le model final de régression logistique multivariée ainsi que les facteurs connus dans la littérature d'être des facteurs de risque (Age, DFG)

- L'AAS a été exclu de la régression multivariée car le nombre de patients prenant AAS était faible (5 patients) et son inclusion constituait un facteur de confusion à l'origine de résultats aberrants.

- La régression logistique multivariée a été appliquée par la méthode ascendante de Wald.

L'étude de régression binaire univariée a démontré que l'association du rivaroxaban à l'acide acétylsalicylique est un facteur de risque de survenue des hémorragiques augmentant le risque à 9 fois (OR=9.524, IC : 1.360-66.698, p=0.023). Par ailleurs, L'AXA au creux et le groupe de patients avec des concentrations d'AXA au pic supérieures à 200 ng/ml ont également été associées au risque hémorragique (tableau 42). Aucun des facteurs sociodémographiques, cliniques, les antécédents, les scores ou les autres traitements n'a été associés au risque d'évènements hémorragiques.

Pour l'analyse de régression multivariée, on a inclus les facteurs significatifs qui étaient significatifs à l'étude univariée à savoir l'AXA creux et les groupes d'AXA pic à l'exception de l'association à l'AAS qui constituait un facteur de confusion dans le modèle de régression entraînant des valeurs aberrantes des Odds Ratio (OR). Aussi, ont été inclus dans le modèle, les facteurs avec une p value < 0.20 (Sexe, IMC, Score CH2DS2-VASC, RatioTQ creux) ainsi que les facteurs connus dans la littérature être des facteurs de risque potentiel à savoir l'âge et la clairance de créatinine (DFG).

Le modèle final de régression logistique multivariée appliqué selon la méthode ascendante de Wald a inclus dans l'équation finale l'AXA creux et L'AXA pic ≥ 200 ng/ml de façon significative et le sexe qui n'était pas significative (p=0.056). L'augmentation de l'AXA au creux d'une unité augmenterait d'un facteur de 1.078 le risque de survenue d'hémorragie (OR=1.078, IC : 1.011-1.148, p=0.021). Par ailleurs, les patients avec une concentration d'AXA au pic ≥ 200 ng/ml auraient 8 fois plus de risque de faire un évènement hémorragique que ceux ayant une AXA au pic moins de 200 ng/ml (OR= 8.054, IC : 1.092-59.419, p= 0.041) (tableau 43).

a.6) Détermination des seuils d'Axa creux, Axa pic dans la prédiction de la survenue des effets hémorragiques par la courbe de ROC et évaluation de leurs performances

Tableau 44: Performances et valeurs seuils optimaux des paramètres AXA creux et AXA pic pour la prédiction de la normo-anticoagulation chez la totalité des patients

	Seuil	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Indice de youden	AUC
Axa pic	133	100	4.85	8.41	100	0.04854	0.367
Axa creux	3	100	0.97	8.11	100	0.009	0.193

L'analyse de la courbe de ROC pour les tests étudiés a montré un AUC < 50% ce qui indique que nos seuils définis par courbe ROC ne pourraient pas être utiles pour prédire la

normo-anticoagulation et/ou la survenue des effets hémorragiques chez la population de patients étudiés.

Afin d'écarter la possibilité d'influence des limites de quantification (LLQ) dans le dosage chromogénique de l'AXA sur le modèle de régression, on a procédé au remplacement des valeurs des concentrations AXA au creux inférieures à notre LLQ dont la méthode de calcul sera détaillée ultérieurement (LLQ_{riva}=19.11ng/ml) sur la base de données et on a refait l'inclusion des mêmes facteurs au modèle de régression multivariée qui a donné les mêmes résultats.

Par la suite, On a reproduit le travail réalisé par Testa *et al* [18], la plage de mesure obtenue de la LOQ à la valeur la plus élevée enregistrée pour notre cohorte de patients sous rivaroxaban a été divisée en 4 classes égales et les résultats des patients ont été répartis entre ces classes, allant de celle avec les concentrations les plus basses (classe I) à celles avec les niveaux plasmatiques les plus élevés (classe IV) (Figure 87,88).

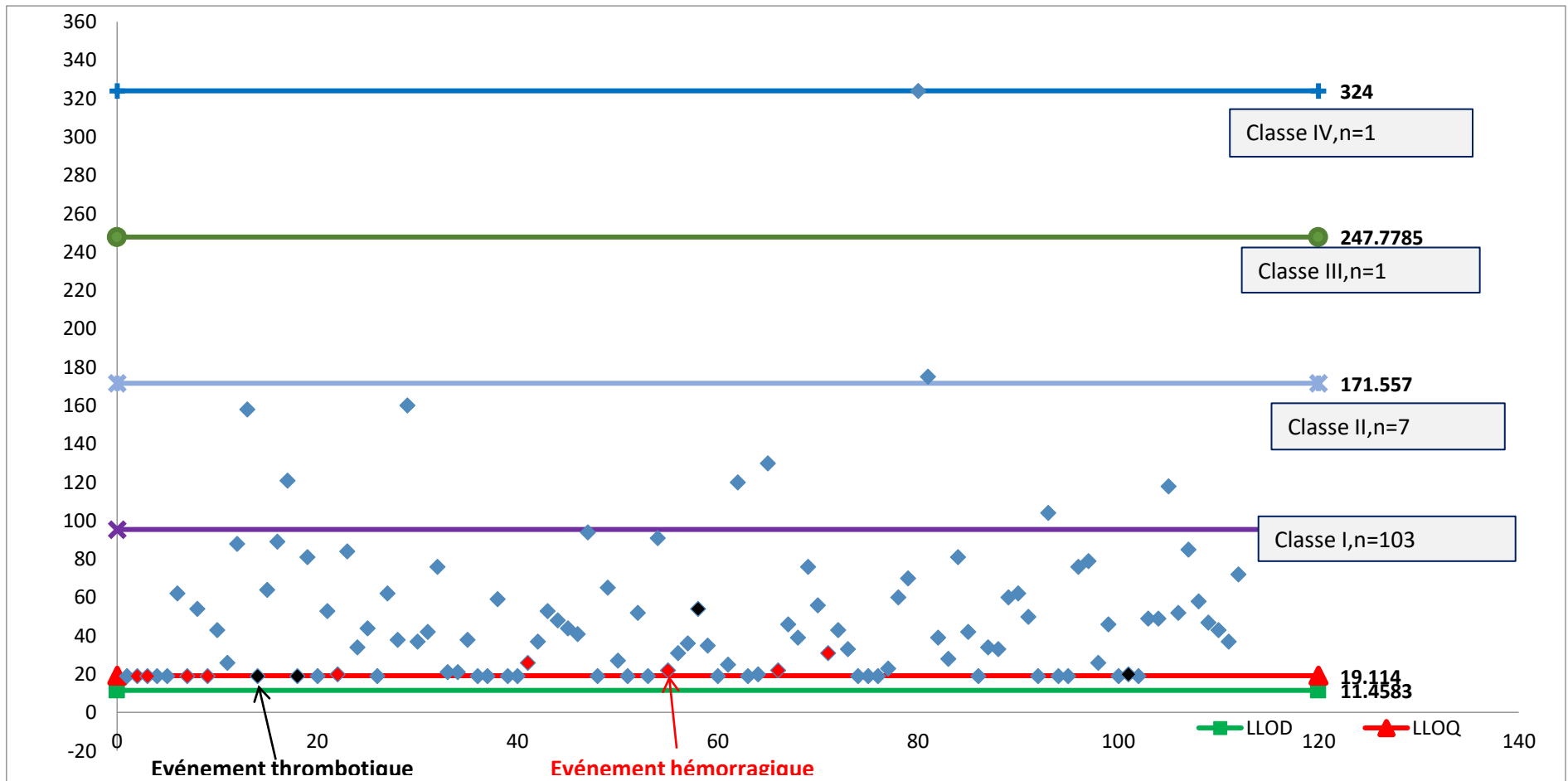


Figure 87: Répartition des concentrations d'AXA creux individuelles des patients sous rivaroxaban entre les classes

Tous les patients avec évènement hémorragique sont répartis dans la première classe I.

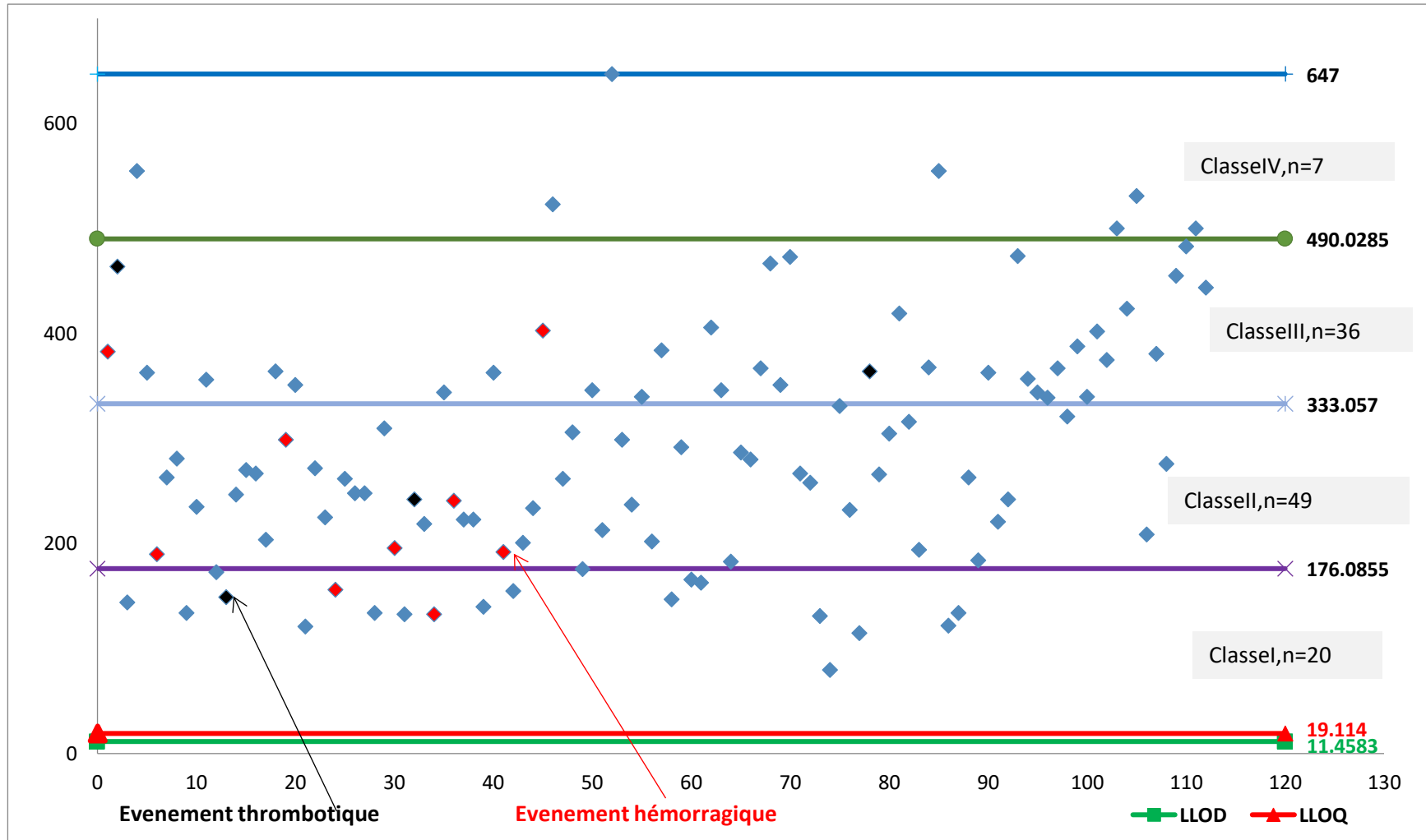


Figure 88: Répartition des concentrations d'AXA pic des patients sous rivaroxaban entre les classes

7 patients des 9 patients avec incidents hémorragique sont situés dans la classe II et III

Nous avons effectué des analyses univariées et multivariées du risque de complications hémorragiques mais cette fois-ci en considérant deux catégories d'AXA pic comprenant les niveaux d'AXA pic les plus bas (Classe I) versus ceux avec des niveaux supérieurs (Classes II-III-IV) (figure 87). En incorporant les mêmes facteurs de l'analyse précédente (Age, sexe, IMC, DFG, score CH2DS2-VASC, Ratio TQcreux, AXAcreux). Seul les niveaux d'AXA creux numérique ont été associés à un risque accru de saignement lors de l'analyse multivariée (odds ratio OR 1.122 ; IC à 95 % : 1,003 à 1.255) mais aucune association n'a été objectivée avec cette nouvelle répartition en classe pour l'AXA pic ($P > 0.05$).

b) Apixaban :

Le faible nombre de patients inclus à l'étude ($n=35$) ainsi que le faible nombre des patients ayant fait un incident hémorragique durant la période de suivi ($n=2$) n'ont pas permis de faire une étude de régression et d'étudier les facteurs prédictifs de saignement pour cet AOD. Ainsi, on s'est limité à une étude comparative des différents facteurs entre les patients avec et sans complications hémorragiques.

b.1) Comparaison des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques chez les patients sous apixaban avec ou sans événements hémorragiques.

Tableau 45 : Comparaison des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques chez les patients sous apixaban avec et sans événement hémorragiques

Facteurs	Avec événements hémorragiques	Sans événements hémorragique	P value
Age (année)**	54±14 (44-64)	76 ±10 (41-93)	0.007
Sexe*			
Homme	1 (12.5)	7 (87.5)	0.410
Femme	1 (3.7)	26 (96.3)	
Poids**(Kg)	93.5±9.1 (87-100)	72.86±16.85 (35-110)	0.099
IMC**	31±1.25 (30.19-31.96)	28 ± 6.64 (14.60-42.96)	0.606
Dose *			
5mg	1 (2.9)	18 (51.4)	1
2.5mg	1 (2.9)	15 (42.9)	
Indication*			
FANV	2 (5.7)	31 (88.6)	1
MTEV	0 (0.0)	2(5.7)	
Score CH2DS2VASC pour FANV*			
[1-2]	1 (50)	2 (6.3)	0.171
≥ 3	1 (50)	30 (93.8)	
Score HAS-BLED*			
[0-2]	2 (50)	29 (87.9)	1
≥3	0 (50)	04 (12.1)	
ATCD de prise d'AVK*			
OUI	1 (2.9)	9 (25.7)	0.496
NON	1(2.9)	24 (68.6)	
ATCD hémorragiques*			
OUI	0 (00)	1 (2.9)	1
NON	2 (5.7)	32 (91.4)	
ATCD thrombotiques*			
OUI	0 (00)	5 (14.3)	1
NON	2 (5.7)	28 (80)	
Comorbidités*			
Oui	2 (5.7)	30 (85.7)	1
Non	0 (00)	3 (8.6)	
Diabète*			
OUI	2 (5.7)	31 (88.6)	1
NON	0 (00)	2 (5.7)	
HTA*			
OUI	0 (00)	9 (25.7)	1
NON	2(5.7)	24 (68.6)	
Cardiopathie associée*			
OUI	0 (00)	3 (8.6)	1
NON	2 (5.7)	30 (85.7)	
Antiarythmiques*			
OUI	1 (2.9)	10 (28.6)	0.536
NON	1 (2.9)	23 (65.7)	
B-bloquants*			
OUI	2 (2.9)	23 (65.7)	1
NON	0 (00)	10 (28.6)	
Statine*			
OUI	1 (2.9)	15 (42.9)	1
NON	1 (2.9)	18 (51.4)	
Diurétiques*			
OUI	1 (2.9)	16 (45.7)	1
NON	1 (2.9)	17 (48.6)	
AAS*			
OUI	0 (00)	2 (2.9)	1
NON	2 (2.9)	31 (88.6)	
AINS*			
OUI	1 (2.9)	0 (00)	0.057
NON	1 (2.9)	33 (94.3)	
DFG °	124 [93.7-155.30]	45.91 [36.83-68.95]	0.033
Créatinémie°	0.845 [0.830-0.860]	1.065 [0.872-1.225]	0.155

*Effectif , ** (%) Moyenne ± écart type (Min-Max), ° médiane [Q1-Q3]

Dans notre cohorte, les patients sous apixaban ayant fait des incidents hémorragiques étaient relativement jeunes avec une moyenne d'âge à 54 ans par rapport à ceux n'ayant pas fait d'incidents qui avaient un âge médian à 76 ans. Cette différence d'âge est statistiquement significative ($p=0.007$). La clairance de créatinine aussi était meilleure chez les patients avec hémorragie que ceux sans hémorragies (124 vs 45 ml/min), une différence également significative ($p=0.033$). Pareil la créatininémie était plus basse chez ceux avec saignement mais de manière non statistiquement significative.

Il n'y avait pas d'autres différences significatives en termes de caractéristiques cliniques, antécédents, comorbidités et co-médications.

B.2) Comparaison du bilan biologiques d'hémostase et de l'AXA au pic et creux chez les patients sous apixaban avec et sans évènements hémorragiques.

Tableau 46: Bilan d'hémostase de routine et dosage AXA au pic et creux chez les patients sous apixaban avec et sans évènements hémorragiques

Facteurs	Avec évènements hémorragiques	Sans évènements hémorragique	P value
TP creux**	87.50± 2.12 (86-89)	83.15±11.83 (56-100)	0.612
Bas* <70%	0 (00)	4 (12.1)	1
Normal ≥70%	2 (100)	29 (87.9)	
TP pic **	77.50± 3.5 (75-80)	72.21±12.90 (42-98)	0.572
Bas* <70%	0 (00)	14 (42.4)	0.506
Normal ≥70%	2 (100)	19 (57.6)	
INR creux *			1
[1-1.5]	2 (100)	32 (97)	
]1.5-2]	0 (00)	1 (03)	
INR pic*			1
[1-1.5]	2 (100)	29 (87.9)	
]1.5-2]	0	4 (12.1)	
INR]2-3]	0		
Ratio TQ creux*			1
[1-1.2]	2 (100)	25 (75.8)	
]1.2-1.5]	0	82 (24.2)	
>1.5			
Ratio TQ pic*			0.585
[1-1.2]	2 (100)	17 (51.5)	
]1.2-1.5]	0	13 (39.4)	
>1.5	0	3 (9.1)	
TCA creux*	31.75 [30.2-33.3]	31.00 [30.05-33.10]	0.830
Normal	02 (100)	33 (100)	-
Bas	0	0	
TCA pic°	33.55 [32.40-34.70]	32.30 [31.05-35.35]	0.569
Normal *	2 (100)	29 (87.9)	1
Bas	0	4 (12.1)	
AXA creux	58±16.9 (46-70)	98 [70-130]	0.141
AXA pic	145.5±43.1 (115-176)	229.3±101.6 (47-542)	0.260

* Effectif (%), *Moyenne ± écart type (Min-Max), °médiane [Q1-Q3]

Le bilan d'hémostase de routine ainsi que les mesures d'AXA au pic et creux n'ont pas révélé de différence significative entre les deux groupes de patients ayant et non des manifestations hémorragiques. Cependant, il est important de noter que l'AXA au pic et creux étaient inférieures chez les patients avec hémorragies que ceux sans hémorragies mais de façon non statistiquement significative.

2. Les évènements thrombotiques

Parmi les 112 patients sous rivaroxaban, 4 ont eu des manifestations thrombotiques soit un taux d'incidence des évènements thrombotiques de 3.57 pour 100 patients/an pour les deux indications. Chez les patients avec FANV, l'incidence est estimée à 1.09 contre 14.28 pour 100 pts/an chez les patients avec des MTEV. Ces 4 accidents ont été fatals chez deux patients.

2.1. Caractéristique des patients avec des évènements thrombotiques

Tableau 47: Caractéristiques des patients avec des évènements thrombotiques

N°	Type d'AOD	Sex, age(an)	IMC (Kg/m ²)	DFG (ml/min)	Indication	Posologie (/ jour)	CHA2DS-VASC	HAS-BLED
1	Rivaroxaban	H,34	15.73	129.20	MTEV	20 mg	-	-
2	Rivaroxaban	F,37	27.34	72.50	MTEV	20 mg	-	-
3	Rivaroxaban	H,88	23.90	134.30	FANV	15 mg	3	2
4	Rivaroxaban	H,63	33.30	95.00	MTEV	20 mg	-	-

La moyenne d'âge des patients ayant eu des manifestations thrombotiques est à 55 ans, majoritairement des hommes (75%), avec une clairance de créatinine préservée supérieure à 90 ml/min à l'exception d'un seul patient qui présentait une IR légère. Important à souligner que la majorité d'entre eux présentaient une MTEV comme indication du traitement anticoagulant.

2.2. Caractéristiques des évènements thrombotiques (type, devenir)

Tableau 48 : Caractéristiques des évènements thrombotiques (type, devenir)

N° patient	Type de l'évènement thrombotique	Sévérité
1	Embolie pulmonaire	Décès
2	Embolie pulmonaire récidivante	Survie
3	AIT	Décès
4	TVP récidivante	Survie

Parmi les quatre patients, deux ont fait une EP, un une récurrence de TVP alors qu'ils étaient sous traitement anticoagulant par rivaroxaban et un patient a fait une AIT en préopératoire pour ischémie des membres inférieures entraînant son décès. La mortalité chez les patients avec des complications thrombotiques est importante où 1 patient sur 2 décède.

Tableau 49 : Résultats des mesures de concentrations et interactions médicamenteuses

N°	AXA creux (ng/ml)	AXA pic (ng/ml)	Interactions médicamenteuse PK potentielles	Interactions médicamenteuse PD potentielles
1	13	464	/	/
2	54	365	/	/
3	13	149	/	/
4	20	242	/	/

La majorité (75%) des patients ayant fait des complications thrombotiques ont des taux d'AXA au creux ≤ 20 ng/ml. Aucun d'entre eux n'avaient des co-médications potentielles entraînant des interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques avec le rivaroxaban.

2.3. Facteurs de risque prédictifs des complications thrombotiques

Le faible nombre des patients ayant eu des manifestations thrombotiques (n=4) ne permet pas une étude de régression, ainsi on a procédé à une étude comparative des différents facteurs de risque entre les patients ayant et non des manifestations thrombotiques.

2.3.1. Les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques.

Tableau 50 : Comparaison des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques chez les patients sous rivaroxaban avec et sans évènements thrombotiques

Facteurs	Avec évènements thrombotiques (n=4)	Sans évènements thrombotiques (N=108)	P value
Age (année) ^o	50.00 [34.75-81.75]	72.50 [65.25-79.00]	0.249
Sexe*			0.121
Homme	3 (75)	36 (33.3)	
Femme	1 (25)	72 (66.7)	
Poids**(Kg)	68.75± 19.75 (46-94)	75.75±14.24 (44-115)	0.342
IMC**	25.06±7.33(15.73-33.30)	28.23±5.20(16.90-42.96)	0.241
Dose *			1
20mg	3(75)	79 (73.1)	
15 mg	1 (25)	29 (42.9)	
Indication*			0.020
FANV	1 (25)	90 (83.3)	
MTEV	3 (75)	18 (16.7)	
Score CH2DS2VASc pour FANV*			0.171
[1-2]	0	18 (19.1)	
≥ 3	1 (100)	76 (98.9)	
Score HAS-BLED*			1
[0-2]	4 (100)	104 (96.3)	
≥3	0	04 (3.7)	
ATCD de prise d'AVK*			0.329
OUI	3 (75)	48 (44.4)	
NON	1(25)	60 (55.6)	
ATCD hémorragiques*			1
OUI	0	11(10.2)	
NON	4 (100)	97 (89.8)	
ATCD thrombotiques*			0.343
OUI	1 (25)	10 (9.3)	
NON	3 (75)	98 (90.7)	
Comorbidités*			0.465
Oui	3 (75)	93 (86.1)	
Non	1 (25)	15 (13.9)	
Diabète*			1
OUI	1 (75)	27 (25)	
NON	3 (25)	81 (75)	
HTA*			0.146
OUI	2 (50)	90 (83.3)	
NON	2(50)	18 (17.9)	

Cardiopathie associée*			
OUI	1 (25)	12 (11.1)	0.394
NON	3 (75)	96 (88.9)	
Antiarythmiques*			
OUI	1 (25)	34 (31.5)	1
NON	3 (75)	74 (68.5)	
B-bloquants*			
OUI	1 (25)	56 (51.9)	0.359
NON	3 (75)	52 (48.1)	
Statine*			
OUI	0	32 (29.6)	0.577
NON	4(100)	76 (70.4)	
Diurétiques*			
OUI	2 (50)	33 (30.6)	0.588
NON	2 (50)	75 (69.4)	
AAS*			
OUI	4 (100)	103(95.4)	1
NON	0	5 (4.6)	
AINS*			
OUI	0	6 (5.6)	1
NON	4 (100)	102 (94.4)	
DFG °	112.10 [78.12-133.02]	66.20 [48.07-92.26]	0.050
Créatininémie°	0.792 [0.393-1.145]	0.968 [0.766-1.190]	0.276
ASAT°	24.90 [20.87-66.26]	23.00 [18.85-26.96]	0.331
ALAT°	19.50 [10.75-38.50]	17.00 [12.92-24.75]	0.638

*Effectif , ** (%) Moyenne ± écart type (Min-Max), ° médiane [Q1-Q3]

L'âge médian des patients avec des complications thrombotique est relativement bas par rapport à l'ensemble des patients sous rivaroxaban sans complications thrombotiques même si cette différence n'était pas significative. Il n'y avait pas de différence significative en termes de sexe, de poids, d'IMC ou de co-prescription à l'exception de l'indication où il était clair que la majorité des patients avec une complication thrombotique avaient une MTEV (p=0.02).

2.3.2. Les caractéristiques du bilan biologiques

Tableau 51 : Bilan d'hémostase de routine et dosage AXA au creux et pic chez les patients sous rivaroxaban avec et sans évènements thrombotiques

Facteurs	Avec évènements thrombotiques	Sans évènements thrombotiques	P value
TP creux**	69 [54.5-94.75]	81 (72.25-99)	0.312
Bas* <70%	2 (50)	23 (21.3)	0.215
Normal ≥70%	2 (50)	85(78.7)	
TP pic **	38.25± 24.45 (17-65)	45.37±13.21 (14-76)	0.602
Bas* <70%	4 (100)	14 (95.4)	1
Normal ≥70%	0	19 (4.6)	
INR creux *			
[1-1.5]	3 (75)	100 (92.6)	0.288
]1.5-2]	1 (25)	8 (7.4)	
INR pic*			
[1-1.5]	1 (25)	25 (23.1)	0.800
]1.5-2]	1 (25)	44 (40.7)	
[2-3]	2 (50)	39 (36.1)	
Ratio TQ creux*			
[1-1.2]]	2 (50)	75 (69.4)	0.062
]1.2-1.5]	1 (25)	30 (27.8)	
>1.5	1 (25)	3 (2.8)	
Ratio TQ pic*			
[1-1.2]]	0	4 (3.7)	0.925
]1.2-1.5]	1 (25)	27 (25.0)	
>1.5	3 (75)	77 (71.3)	
TCA creux*	35[30.47-38.40]	31.70 [30.02-35.20]	0.416
Normal	2(50)	(100)	0.580
bas	2 (50)	0	
TCA pic°	47.65 [35.62-67.32]	43.85 [39.02-50.72]	0.869
Normal *	2 (100)	31(28.7)	0.580
bas	0	77 (71.3)	
AXA creux °	16.5 [13-45]	39 [17.7-62]	0.243
AXA pic **	304.7±137.9 (149-464)	292.5± 115.8 (80-647)	0.837

* Effectif (%), **Moyenne ± écart type (Min-Max), °médiane [Q1-Q3]

Les moyennes des TP et TCA aux creux et pic étaient plus prolongés chez les patients avec des manifestations thrombotiques mais de façon non significative. La médiane d'AXA au creux était plus basse chez les patients avec manifestations thrombotique mais de façon non statistiquement significative par rapport à ceux sans complications thrombotiques (16.5 vs 39ng/ml, p=0.243). Au pic, la moyenne d'AXA était plus élevée dans le groupe des patients compliqués mais toujours sans différence significative.

D. Détermination de la plage d'exposition thérapeutique « Therapeutic exposure range » pour l'activité anti-FXa chez la population normoanticoagulée et évaluation de l'intensité d'anticoagulation chez la population à risque.

1. Détermination de la plage d'exposition attendue chez la population normoanticoagulée

Le but de cette partie de notre travail était d'évaluer les niveaux de médicaments attendus chez les patients normoanticoagulés (n'ayant pas développé d'évènement indésirables durant la période de suivi d'un an) recevant des AOD pour la prévention des évènements thrombotiques secondaire à une FANV ou une MTEV durant la phase d'équilibre dans la pratique clinique de routine "real word setting".

La détermination des marges thérapeutiques attendues chez la population normoanticoagulée a été réalisée chez les patients pour chaque AOD selon l'indication et la posologie après exclusion des patients ayant présentés des incidents hémorragiques ou thrombotiques (n=15). Ainsi 132 patients ont été inclus dans cette analyse dont 99 sous rivaroxaban et 33 sous apixaban.

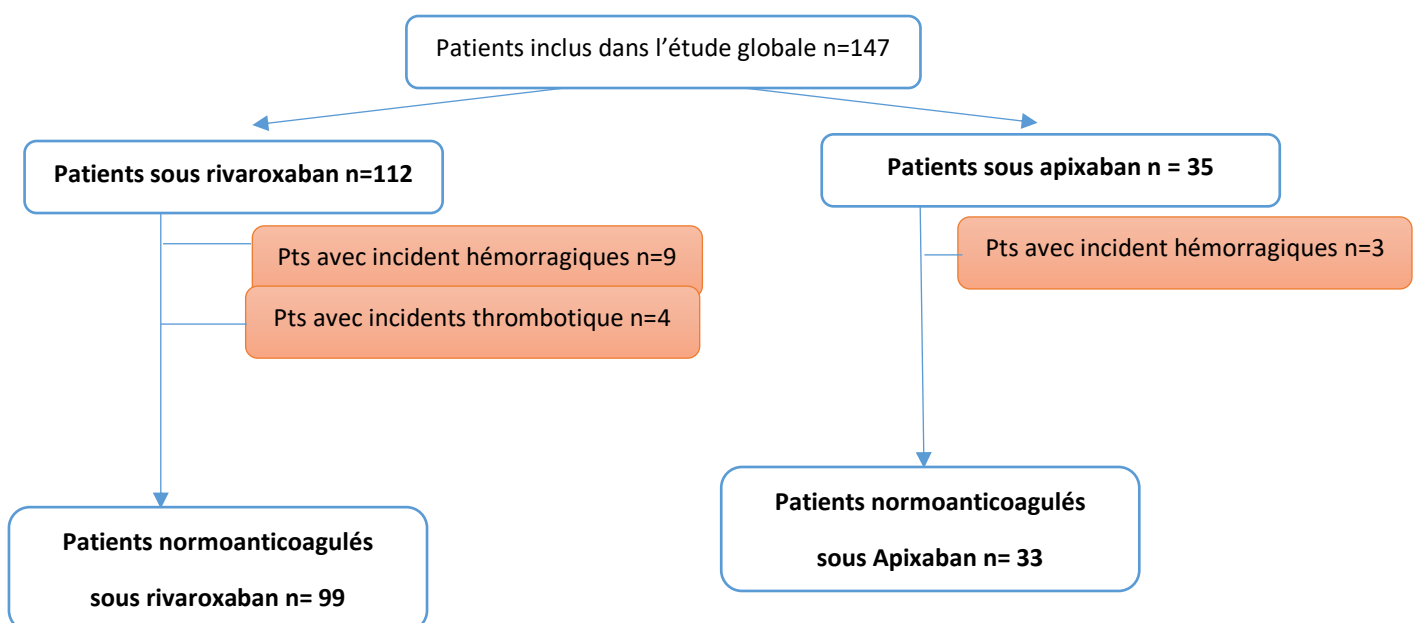


Figure 89: Flow chart des patients normoanticoagulés

Les marges diffèrent selon le type d'AOD, l'indication et la posologie. En raison de l'effectif faible des sous-groupes pour certaines indications et posologies, on a défini la plage entre 5^{ème} et 90^{ème} percentiles ou entre 5^{ème} et 75^{ème} percentiles.

Les résultats de notre étude ont montré les plages présentées dans le tableau 52 :

Tableau 52: Plages d'exposition thérapeutiques pour l'activité anti-Xa pour chaque indication (MTEV et FANV) et posologie des AOD (rivaroxaban et apixaban) au creux et pic chez la population normoanticoagulée

	RIVAROXABAN 20 mg N=73		RIVAROXABAN 15 mg N=26		APIXAN 5mg N=18		APIXAN 2.5 mg N=15	
Indication	MTEV N=12	FANV N=61	MTEV N=4	FANV N=22	MTEV N=1	FANV N=17	MTEV N=1	FANV N=14
C creux (µg/l)	22 [8-77,4] °° 30.6[8-84]]*	46 [7.4 – 154.2] ° 52.3 [2-175]*	16.5 [7-32.75] °°° 18.8 [7-35]*	44.5 [5.2-294.9] ° 64.8 [4-324]*	--	115 [34-265.8] °° 133.3 [34-417]*	--	99.5 [23-150.5] °° 95.6 [23-171]
C pic (µg/l)	198[131-303.6] °° 202.6[131-321]*	305[121.1-520.7] ° 309.9 [80-555]*	309[204-358.75] °°° 296.2 [204-363]*	304.5 [144.4-629.6] ° 312.5[144-647]*	--	283[47-410.8] °° 268.4 [47-542]*	--	171.5 [59-331] °° 189.7 [59-367]*

°médiane [5^{ème} percentile-95^{ème} percentile], °°médiane [5^{ème} percentile-90^{ème} percentile], °°°médiane [5^{ème} percentile-75^{ème} percentile], * moyenne [min-max]

2. Evaluation de l'intensité d'anticoagulation chez la population à risque.

L'objectif de cette partie de notre travail est d'apprécier l'intensité de l'anticoagulation chez cette population à risque via une étude comparative entre groupes de patients avec un facteur clinique normal et ceux possédant le facteur à risque.

a) Rivaroxaban

➤ Les sujets âgés

Tableau 53 : Comparaison des concentrations AXA selon l'âge

	Age <75 ans	Age ≥75 ans	p
AXA creux*	36 [13.50-53.50]	43 [25-81]	0.023
AXA pic**	274.42±102.991	322.74±130.063	0.031

AXA : Activité anti Xa, **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

On note une augmentation statistiquement significative des concentrations d'AXA au pic et creux chez les patients plus de 75 ans.

➤ Le sexe

Tableau 54 : Comparaison des concentrations d'AXA selon le sexe

	Hommes	Femmes	p
AXA creux*	37 [14-62]	41 [17-61]	0.425
AXA pic**	274.33±100.283	302.93±123.080	0.215

AXA : Activité anti Xa, **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Bien que les taux d'AXA au creux et pic sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes mais cette différence reste non statistiquement significative.

➤ Poids extrêmes

Obésité

Tableau 55: Comparaison des concentrations AXA selon le caractère obèse et normal

	Normal 18<IMC< 30	Obèse IMC ≥ 30	p
AXA creux*	38 [15.75-66.25]	40 [17-56.75]	0.699
AXA pic**	310.74±114.450	258.37±112.533	0.023

AXA : Activité anti Xa, **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Au creux, l'AXA était proche chez les patients obèses que ceux de poids normal. Par contre au pic, l'AXA était plus faible chez les obèses que les non obèses de manière statistiquement significative.

Insuffisance pondérale

Tableau 56: Comparaison des concentrations AXA selon le caractère insuffisance pondérale et normal

	Insuffisance pondérale IMC< 18	Normal 18 ≤IMC <25	p
AXA creux*	42 [27-53.50]	27 [11.25-70.25]	0.635
AXA pic**	270.33±168.049	273.00±98.033	0.967

AXA : Activité anti Xa, **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Seulement 3 patients de notre cohorte étaient en insuffisance pondérale (IMC< 18), contre 31 patients avec IMC normal. Les concentrations AXA au creux ont tendance à être plus élevées chez les insuffisants pondéraux contrairement à l'AXA au pic dont la moyenne était légèrement inférieure à celle des patients normaux mais ces différences ne sont pas significatives aussi bien au creux qu'au pic (P>0.05).

➤ L'insuffisance rénale

Tableau 57 : Comparaison de l'AXA creux et pic selon DFG (Fonction rénale préservée/ altérée)

	Normal DFG ≥ 90ml/min	IR DFG < 90 ml/min	p
AXA creux*	33 [13-49]	42 [20-71]	0.082
AXA pic**	263.16± 105.47	304.38 ±1118.41	0.093

AXA : Activité anti Xa, **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Les concentrations d'AXA au creux et pic ont tendance à être plus élevées chez les patients insuffisants rénaux (DFG<90ml/min) que chez les sujets avec fonction rénale préservée normale sans que cette augmentation soit statistiquement significative.

Tableau 58 : Comparaison de l'AXA creux et pic selon DFG (différents stades d'IR)

	<30 ml/min (n=1)	[30 – 49] ml/min (n= 44)	[50-89]ml/min (n= 35)	p
AXA creux*	37	57.34±	45.03±39.91	0.145
AXA pic**	299	305.20 ±117.62	306.23±123.38	0.399

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

On a noté des concentrations d'AXA aux creux plus élevées chez les patients avec IR modérée que ceux avec une IR légère sans que cette différence soit significative (p=0.145). Les taux d'AXA au pic sont proches chez les patients avec IR modérée et légère. La différence n'est toujours pas significative. Un seul patient de notre cohorte présentait une IR sévère, ne permettant pas la comparaison avec les autres stades d'IR.

➤ Insuffisance hépatique

Tableau 59 : Comparaison de l'AXA creux et pic selon le taux d'ASAT

	ASAT Normales	ASAT Elevées	p
AXA creux*	38 [17-61]	39 [13-79]	0.943
AXA pic**	292.28± 115.48	318.33 ±160.05	0.703

AXA : Activité anti Xa(ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Tableau 60: Comparaison de l'AXA creux et pic selon le taux d'ALAT

	ASAT Normales	ASAT Elevées	p
AXA creux*	38.50 [17-60]	41 [3-79]	0.742
AXA pic**	293.75± 116.218	250 ±132.93.05	0.599

AXA : Activité anti Xa, **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Les taux d'AXA sont plus élevés chez les patients avec des taux d'ASAT et ALAT anormaux (élevées) sans que cette différence soit statistiquement significative.

➤ La pathologie motif de l'indication

Tableau 61: Comparaison de l'AXA creux et pic selon l'indication

	FANV	MTEV	p
AXA creux*	43 [22-65]	20 [09-38]	0.02
AXA pic**	303.15±118.27	248.86±95.99	0.053

AXA : Activité anti Xa , **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Les concentrations d'AXA ont tendance à être plus élevées chez les patients avec FANV que ceux avec MTEV. Cette différence est significative uniquement au creux.

➤ Posologie

Tableau 62: Comparaison de l'AXA creux et pic selon la dose

	Dose standard (20mg)	Dose adaptée (15mg)	p
AXA creux*	41 [16.75-60.50]	36 [16.50-66.25]	0.971
AXA pic*	291.39 ±114.04	297.30 ±123.08	0.813

*Moyenne (min-max), ° Médiane [Q1,Q3]

Tableau 63: Comparaison de l'AXA creux et pic selon l'indication et la posologie

Indication	RIVAROXABAN 20 mg		P value	RIVAROXABAN 15 mg		P Value
	MTEV	FANV		MTEV	FANV	
C _{creux} (ng/ml)	20.5 [9.5-48] °	44 [23.5-63] °	0.022	18±12.2 (7-35)*	39 [20.5-73] °	0.031
C _{pic} (ng/ml)	228.6±94.7 (131-464)*	306.8±114.5 (80-555)*	0.014	313.6±74.2 (204-383)*	294±131.6 (133-647)*	0.752

AXA : Activité anti Xa , **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Nous constatons que les taux diffèrent de manière significative selon l'indication dans les différentes posologies avec des taux plus élevés au creux et pic en FANV pour la posologie standard et adaptés à l'exception des taux au pic pour la posologie de 15 mg.

➤ Comorbidités

Tableau 64 : Comparaison de l'AXA creux et pic selon la présence ou non de comorbidités

	OUI	NON	p
AXA creux*	42.00 [20.25-61.50]	20.50 [11.00-55.75]	0.075
AXA pic*	297.75±112.86	264.31± 133.709	0.288

AXA : Activité anti Xa(ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Bien que les taux plasmatiques soient plus élevés chez les patients avec comorbidité, la différence n'était pas significative.

➤ Cardiopathies associées

Tableau 65 : Comparaison de l'AXA creux et pic selon la présence ou non d'une cardiopathie associée

	OUI	NON	p
AXA creux*	43 [15-61]	38 [17-62]	0.792
AXA pic*	293.08 ±134.92	292.96 ± 114.07	0.997

AXA : Activité anti Xa(ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Les concentrations sont légèrement plus élevées chez les patients avec cardiopathie associée mais de manière non statistiquement significative.

➤ Antécédent de prise d'AVK

Tableau 66 : Comparaison de l'AXA creux et pic selon les ATCD de prise d'AVK

	OUI	NON	p
AXA creux*	42 [17-54]	37 [16.50-67.50]	0.811
AXA pic*	304 ±111.404	283 ± 119.775	0.341

AXA : Activité anti Xa(ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

On note que les patients avec des antécédents de prise d'AVK ont des concentrations plus élevées que chez ceux qui ne l'ont pas pris mais la différence n'était pas significative.

Apixaban

➤ Sujets âgés

Tableau 67 : Comparaison de l'AXA creux et pic selon l'âge

	Age <80 ans	Age ≥ 80 ans	p
AXA creux*	89 [68-155]	98 [51-120]	0.511
AXA pic**	241.83±100.018	186.82±96.387	0.136

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Les AXA au creux sont plus élevées chez les patients âgés plus de 80 ans que ceux moins de 80 ans. A l'inverse, les concentrations au pic étaient plus basse chez les âgés plus de 80 ans.

➤ Le sexe

Tableau 68 : Comparaison de l'AXA creux et pic selon le sexe

	Hommes	Femme	p
AXA creux*	78 [47-135]	98 [70-130]	0.366
AXA pic**	173.50 ±84.05	239.67±101.781	0.104

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Les taux d'AXA au creux et pic sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes mais cette différence reste non significative.

➤ Les poids extrêmes

Obésité

Tableau 69 : Répartition de l'AXA au creux et pic selon le statut obèse ou normal

	Normal 18<IMC< 30	Obèse IMC ≥ 30	p
AXA creux*	114.56 ± 88.98	104.56 ± 57.42	0.706
AXA pic**	231.44 ± 119.41	215.40± 81.51	0.662

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Des concentrations d'AXA au pic et creux plus basses chez les obèses ont été retrouvées mais non statistiquement significative.

Insuffisance pondérale**Tableau 70 : Répartition de l'AXA au creux et pic selon le statut insuffisance pondérale ou non**

	IMC < 18 (n=2) insuffisance pondérale	18 ≤ IMC < 25 (n=32) Normal	p°
AXA creux*	111.50 ± 14.849	109.94 ± 75.334	-
AXA pic**	231.00 ± 90.510	224.15 ± 102.703	-

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

°Nombre d'observation faible pour effectuer des tests statistiques

Les concentrations AXA au pic et creux ont tendance à être plus élevées chez les insuffisants pondéraux que les sujets normaux

Poids**Tableau 71: Comparaison des taux d'AXA selon le poids (seuil=60Kg)***

	Poids < 60Kg (n=6)	Poids ≥ 60 Kg (n=28)	p
AXA creux*	122 [101-171]	80 [64.25-127.25]	0.173
AXA pic**	121.71 ± 52.72	107.11 ± 77.92	0.938

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

*Le seuil 60Kg est l'un des critères d'adaptation posologique sur le RCP de l'apixaban

Les concentrations sont plus élevées chez les patients avec un poids en dessous de 60kg aussi bien au creux qu'au pic mais sans atteindre le seuil de signification.

➤ L'insuffisance rénale**Tableau 72: Comparaison de l'AXA creux et pic selon la créatininémie**

	Créatinine ≥ 1.5 mg/dl	Créatinine < 1.5mg/dL	p
AXA creux*	101.5 [50-115.5]	80 [68-140]	0.697
AXA pic**	174.5 ± 95.46	231 ± 101.18	0.299

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

*Le seuil de créatininémie à 1.5mg/dl est l'un des critères d'adaptation posologique sur le RCP de l'apixaban

Quatre patients sous apixaban avaient une créatininémie ≥ 1.5 mg/dl. On a noté que les niveaux d'apixaban au creux sont plus élevés chez les patients avec créatininémie ≥ 1.5 mg/dl même si la différence reste non statistiquement significative.

Tableau 73: Comparaison de l'AXA creux et pic selon DFG (fonction rénale préservée/altérée)

	Normal DFG ≥ 90 ml/min	IR DFG < 90 ml/min	p
AXA creux*	68 [49-80]	103 [72.25-145]	0.032
AXA pic**	171.20 \pm 52.59	233.43 \pm 104.74	0.206

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), **Moyenne \pm écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Les taux d'AXA étaient plus élevés chez les patients avec une IR aussi bien au creux qu'au pic mais cette augmentation n'était significative qu'au creux.

Tableau 74: Comparaison de l'AXA creux et pic selon le DFG (30ml/min)*

	DFG ≥ 30 ml/min	DFG < 30 ml/min	p
AXA creux*	80 [68-140]	103 [50.75-117.75]	0.836
AXA pic**	232.06 \pm 99.92	166.25 \pm 101.49	0.224

AXA : Activité anti Xa(ng/ml), **Moyenne \pm écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

*Le seuil de clearance à 30 ml/min est l'un des critères d'adaptation posologique sur le RCP de l'apixaban

Les taux d'apixaban au creux sont plus élevés chez les patients avec une IR sévère (DFG < 30 ml/min) que les sujets avec DFG ≥ 30 ml/min mais sans que cette élévation soit significative.

➤ La pathologie motif de l'indication

Tableau 75: Comparaison de l'AXA creux et pic selon l'indication

	FANV	MTEV	p
AXA creux*	98 [69-135]	64 [49-80]	0.286
AXA pic**	227.61 \pm 102.43	174.00 \pm 67.88	0.474

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), **Moyenne \pm écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Les concentrations d'AXA ont tendance à être plus élevées chez les patients avec FANV que ceux avec MTEV aussi bien au pic et creux mais les différences n'étaient pas significatives

➤ Posologie

Tableau 76 : Comparaison de l'AXA creux et pic selon la dose

	Dose standard (5mg)	Dose adaptée (2.5mg)	p
AXA creux*	80 [63-171]	98 [70-121.2]	0.589
AXA pic*	261 [187-311]	171[130-236.7]	0.022

AXA : Activité anti Xa (ng/ml) , **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Au creux les taux d'apixaban étaient plus élevés chez les patients avec posologie réduite mais la différence n'était pas significative par contre au pic la baisse des taux chez ces derniers était statistiquement significative.

➤ Comorbidités

Tableau 77 : Comparaison de l'AXA creux et pic selon les comorbidités

	OUI	NON	p
AXA creux*	98 [70-130]	51 [49-171]	0.479
AXA pic*	223.34 ±100.82	237.33± 122.72	0.822

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Les taux plasmatiques sont plus élevés chez les patients avec comorbidités mais la différence n'était pas significative.

➤ Cardiopathies associées

Tableau 78 : Comparaison de l'AXA creux et pic selon les cardiopathies associées

	OUI	NON	p
AXA creux*	171 [101-417]	80 [64.25-128]	0.093
AXA pic*	332 ±36.04	214.47 ± 99.24	0.052

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

Les concentrations sont plus élevées chez les patients avec cardiopathie associée aussi bien au creux qu'au pic mais de manière non statistiquement significative.

➤ Antécédent de prise d'AVK

Tableau 79 : comparaison de l'AXA creux et pic selon les ATCD de prise d'AVK

	OUI	NON	p
AXA creux*	42 [17-54]	37 [16.50-67.50]	0.811
AXA pic*	304 ±111.404	283 ± 119.775	0.341

AXA : Activité anti Xa (ng/ml), **Moyenne ± écart type (Min-Max), *Médiane [Q1,Q3]

On note que les patients avec des antécédents de prise d'AVK ont des concentrations plus élevées que chez ceux qui ne l'ont pas pris mais la différence n'était pas significative.

E. Détermination des valeurs attendues de TP//RatioTQ/INR/INR/ TCA chez les patients normoanticoagulés et définition des valeurs seuil d'un sur ou sous dosage

1. Détermination des valeurs attendues du bilan d'hémostase de routine chez les patients normoanticoagulés

Les valeurs attendues du bilan de routine ont été exprimées dans un premier temps en médiane ou moyenne avec le 5^{ème} et 95^{ème} percentiles pour les différents paramètres en valeur numériques (tableau 80) puis étudiées par catégorie spécifiques pour chaque paramètre (tableau 81 et 82)

Dans la deuxième partie, on a évalué la corrélation entre l'AXA au pic et creux et les paramètres d'hémostase de routine.

Tableau 80: Valeurs attendues du bilan d'hémostase chez la population normoanticoagulée sous AOD (rivaroxaban et apixaban) au creux et pic

Test d'hémostase	Patients normo-anticoagulés sous Rivaroxaban N=99		Patients Normo-anticoagulés sous Apixaban N=33	
	Creux	Pic	Creux	Pic
Axa (ng/ml)	43 [7-130] °	280 [131-523]°	98 [30.7-284.7] °	224[55.40-427.20]° 229.33±101.65 (47-542)**
TP (%)	81 [55-100] °	44 [25-71]°	86[58.80-100]° 83.15±11.83 (56-100)**	75 [46.9-92.40]° 72.21±12.9 (42-98)**
INR	1.16 [1.00-1.54]°	1.83 [1.27-3.05] °	1.11 [1.00-1.46]° 1.15±0.12 (1-1.51)**	1.21 [1.05-1.76]°
Ratio TQ	1.14 [1.00-1.50] °	1.78 [1.23-2.86] °	1.10 [1.00-1.42]° 1.13±0.11 (1-1.47)**	1.19 [1.04-1.69]° 1.26±0.18 (1-1.85)**
TCA (sec)	31.5 [30-39.7] °	44.4 [34.1-60.50] °	31[30-38.83]° 32.11±2.7 (30-39.9)**	32.3 [30-45.23]° 34.2±4.24 (30-46)**
Ratio TCA	1.06 [1.00-1.35] °	1.48 [1.17 -2.02] °	1.05 [1.00-1.29]° 1.07±0.09 (1-1.32) **	1.13 [1.00-1.73]°

°médiane [5^{ème} percentile-95^{ème} percentile], * Moyenne ±SD[5^{ème} percentile-95^{ème} percentile] ** moyenne±SD(min-max)

Au creux, le TP et le TCA ont des médianes dans la normale, l'INR dépasse le 1.2 voire 1.5 et le ratio TP et TCA sont ≤ 1.5 pour certains patients pour les deux AOD. Au pic, le TP était en médiane diminué pour la rivaroxaban (44%) contre une médiane à la limite normale inférieure (75%) pour l'apixaban. De même pour le TCA dont la médiane était normale pour l'apixaban et prolongée pour le rivaroxaban au pic. Les médianes d'INR et RatioTQ ne dépassaient pas 1.5 chez les patients sous apixaban alors qu'elles l'étaient pour le rivaroxaban au pic. La médiane du Ratio TCA était inférieure à 1.5 pour les deux AOD.

Tableau 81: Répartition des patients normoanticoagulés sous rivaroxaban et apixaban selon les paramètres d'hémostase mesurés au creux (variables continues) et comparaison de l'AXA entre les différents groupes

variable	Patients sous Rivaroxaban N=99	Patients sous Apixaban N=33	Activité anti Xa Rivaroxaban*	P value	Activité anti Xa Apixaban	P value
TP :						
Bas <70%	24(24.2)	4(12.1)	73 [20 -283]	0.000	134.50 [45- 185]	0.581
Normal ≥70%	75(75.8)	29(87.9)	36 [6.60- 96.00]		98 [28.50-322.50]	
INR :						
<1.2	60(60.6)	23(69.7)	33.5 [5.10- 88.60]	0.000	80 [25.20-168.80]	0.007
[1.2-1.5]	31(31.3)	9 (27.3)	62 [10.00- 164.80]		130 [45-417]	
> 1.5	8 (8.1)	1 (3)	89.5 [44-324]		-	
			-		-	
RATIO TQ						
<1.2	66 (66.7)	25 (75.8)	36 [5.70.- 92.25]	0.000	80 [26.30-196.90]	0.015
[1.2-1.5]	30(30.3)	8 (24.2)	61[9.75.- 242.05]		150 [45-417]	
>1.5	3(3.0)	0	64[49-88]		-	
TCA						
[30-40]	95(96)	33 (100)	43 [7.00- 135.60]	0.482	98 [30.70-284.70]	-
>40	4(4)	0	29 [8- 76]		-	
RATIO TCA						
<1.2	78 (78.8)	29 (87.9)	41.50 [6.90- 131.40]	0.139	80 [28.50 -301.00]	0.008
[1.2-1.5]	17(17.2)	4(12.1)	56 [14- 160]		189.5 [130.2-228]	
>1.5	4(4)	0	29 [8- 91]		-	

** Effectif , AXA : Activité anti Xa(ng/ml) , * médiane [5^{ème}, 95^{ème}] percentiles

Le TP est normal chez 76% et 88% des patients sous rivaroxaban et apixaban respectivement. Les taux d'AXA correspondant aux groupes diffèrent significativement entre sujet avec TP normal et diminué, alors que la différence reste non significative pour l'apixaban. Le TCA est normal chez 96% des patients sous rivaroxaban et chez la totalité sous apixaban. Presque les deux tiers des patients ont un INR et RatioTQ inférieure à 1.2 avec des taux d'AXA creux significativement différents entre les groupes. Le RatioTCA est inférieure à 1.2 chez la majorité pour les deux AOD.

Tableau 82: Répartition des patients normoanticoagulés sous rivaroxaban et apixaban selon les paramètres d'hémostase au pic (en variable catégorielle) et comparaison de l'AXA entre les différents groupes

Variable	Patients sous Rivaroxaban N=99	Patients sous Apixaban N=33	Activité anti Xa Rivaroxaban	P value	Activité anti Xa Apixaban	P value
TP (%): <70 ≥70	94(94.9) 5(5.1)	14(42.4) 19 (57.6)	305.21 [133.25 –525.00] 142.20 [121.00 – 183]	0.002	282.64 [161 – 542] 190.05 [47 – 378]	0.008
INR : < 1.2 [1.2-1.5] > 1.5	24(24.2) 39(39.4) 36(36.2)	15 (45.5) 14 (42.4) 4 (12.1)	200.29 [88.75-380] 280 [134-419] 379.83 [171.50-568.80]	0.020	166.60 [47 – 319] 261.79 [176 – 542] 351 [161-367]	0.000
Ratio TQ <1.2 [1.2-1.5] >1.5	4(4) 25(25.3) 70(70.7)	17 (51.5) 13(39.4) 3(9.1)	217.25 [133-351] 198.96 [90.50-360.80] 336.54 [169.85-541.80]	0.000	177.06 [47-319] 284.31 [115-542] 287.33 [161-367]	0.006
TCA (Sec) [30-40] >40	28 (28.3) 71(71.7)	29 (87.9) 4 (12.1)	241.04 [95.75 – 555.65] 319.04 [132.80 –526.20]	0.002	108.07 [53 – 460] 150.25 [224 – 367]	0.293
Ratio TCA <1.2 [1.2-1.5] >1.5	8(8.1) 46(46.5) 45(45.5)	24(72.7) 7 (21.2) 2 (6.1)	237.38 (80 - 444) 268.74 (133.35 –413.05) 336.44 (124.70 –547.80)	0.006	205.71 [50- 484.25] 293.71 [188 – 378] 287.50 [241 – 334]	0.089

** Effectif, AXA : Activité anti Xa (ng/ml) , * moyenne [5^{ème}, 95^{ème}] percentiles

Le TP est prolongé chez 95% des patients sous rivaroxaban alors qu'il ne l'était que chez 42% sous apixaban. Le RatioTP dépasse 1.2 chez 90% des patients sous rivaroxaban contre 48.5% chez ceux sous apixaban. L'INR également dépasse 1.2 chez 75% et 54% chez les patients sous rivaroxaban et apixaban respectivement. Le rivaroxaban a prolongé le TCA chez 72% de patients contre uniquement 12% sous apixaban. De même, son Ratio dépasse 1.2 chez 92% contre 27% chez les patients sous rivaroxaban et apixaban respectivement.

2. Définition des valeurs seuils d'un sur ou sous dosage

Dans cette partie nous avons cherché à évaluer les performances et l'intérêt des paramètres biologiques d'hémostase de routine (TP, RatioTQ, TCA) dans la prédiction des seuils de survenue des effets hémorragiques et donc de surdosage. Le nombre faible des patients avec des manifestations thrombotiques n'a pas permis d'étudier les seuils de sous-dosage.

La valeur prédictive des paramètres biologiques (TP creux, ratio TQ creux, TP Pic, ratio TQ Pic, TCA creux et TCA Pic) dans la prédiction de la survenue des effets hémorragiques a été réalisée par la courbe de ROC. Les performances de ces tests biologiques (sensibilité, spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN)) ont été calculées avec détermination de l'indice de Youden.

La courbe ROC a été utilisée dans le but de définir le seuil de chaque biomarqueur étudié, à partir duquel le médecin traitant pourrait prédire le seuil de normo-anticoagulation et/ou le risque de survenue des effets hémorragiques et serait en mesure de prendre la bonne décision

Tableau 83: Performances et valeurs seuils optimaux des paramètres biologiques (AXA creux, AXA pic, TP creux, TP pic, RatioTQ creux, RatioTQ pic, TCA creux, TCA pic) pour la prédiction des événements hémorragiques chez les patients sous rivaroxaban chez les patients

	Seuil	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Indice de youden	AUC
TP Pic (%)	14	88.89	26.21	9.52	96.43	0.151	0.526
TP Creux (%)	21	100	35.92	12	100	0.359	0.691
Ratio TQ Creux	1	100	0	8.04	-	0	0.29
Ratio TQ Pic	1.5	88.89	26.21	9.52	96.43	0.151	0.493
TCA Creux (sec)	33	55.56	62.14	11.36	94.12	0.177	0.500
TCA Pic (sec)	55.3	22.22	84.47	11.11	92.55	0.0669	0.423

Se : Sensibilité, Sp : Spécificité VPP : Valeur prédictiveur positive- VPN : Valeur prédictiveur négative

L'analyse de la courbe de ROC pour les tests étudiés, nous a permis de déduire que seules les valeurs seuils optimales des tests de TP Creux et TP Pic (21% et 14%) avaient un **AUC >0.5** et donc possédant un potentiel informatif comme test diagnostic.

Cependant, la capacité discriminative pour le seuil de TP au pic (14%) est médiocre (AUC = 0.526) en la comparant à la capacité du seuil TP creux (21%) qui présentait une AUC ≈ 0.7 et donc un potentiel discriminative modéré.

Il est important de noter que la performance des tests dépend généralement de leur sensibilité et spécificité mais aussi des variations observées de leurs valeurs prédictives.

Quant aux performances prédictives des deux tests TP creux et TP pic, la VPN et la sensibilité, bien qu'elles soient excellentes on note en parallèle une diminution notable de la VPP et la spécificité selon les seuils établis, par conséquent la probabilité d'avoir des hémorragies chez les patients en présence d'un TP creux ou pic supérieur au seuil est faible ou nulle pour le TP creux (VPN=100%), cependant le taux de faux positif est élevé. (Tableau 83, figure 90 et 91).

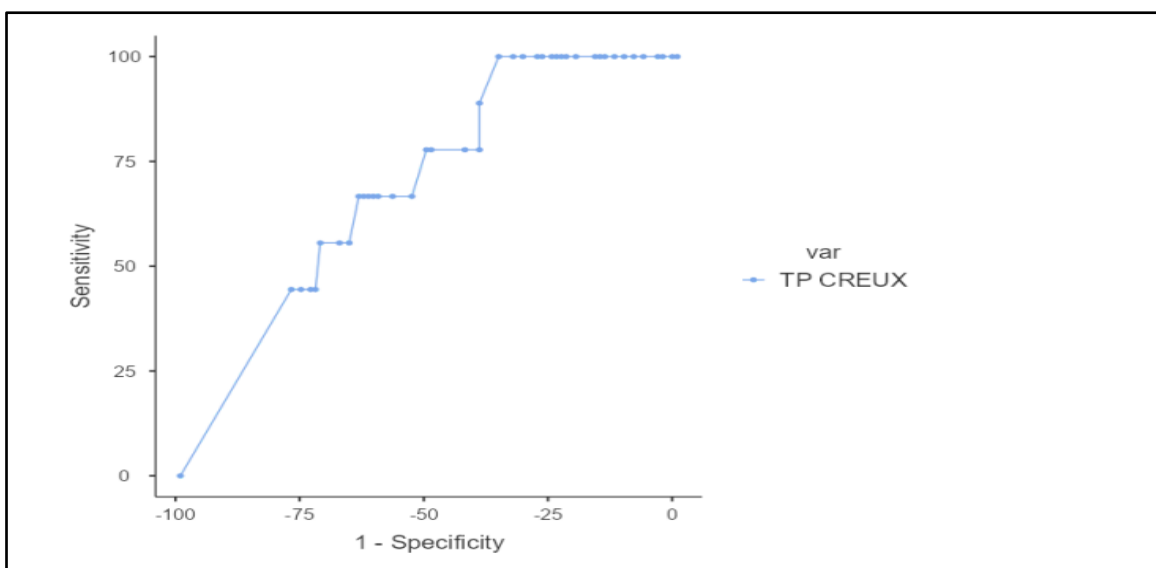


Figure 90: Courbe ROC du Test TP creux pour la prédiction des évènements hémorragiques chez les patients sous rivaroxaban

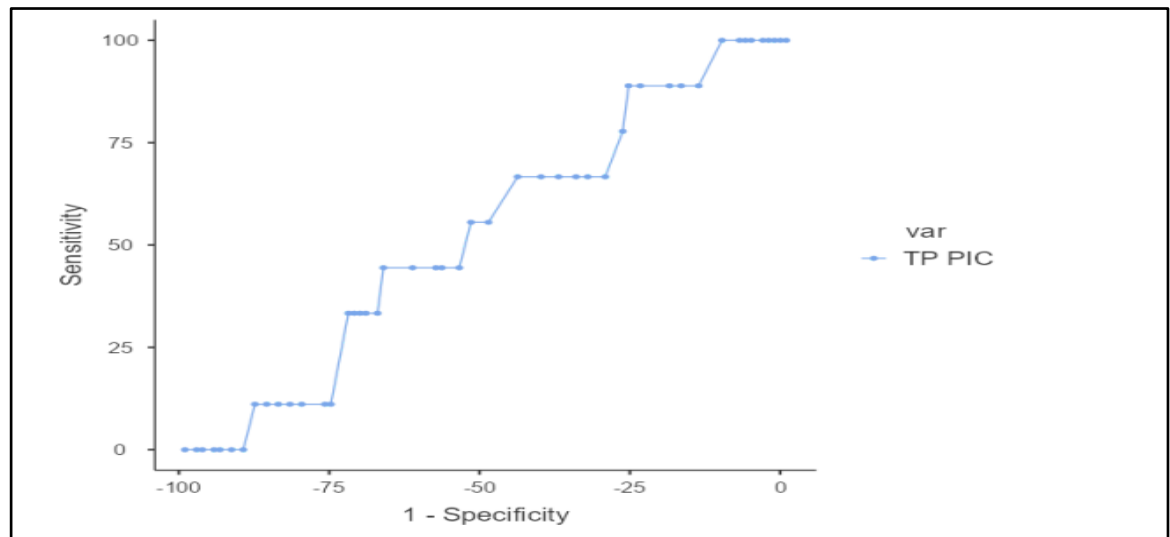


Figure 91 : Courbe ROC du test TP pic pour la prédiction des évènements hémorragiques chez les patients sous rivaroxaban

A l'opposé des performances de TP creux et pic, les courbes de ROC des autres tests (Ratio TQ creux, Ratio TQ pic, TCA creux et TCA pic) établies **ont montré de faibles performances prédictives** avec un AUC < 0,5 (50%), indiquant ainsi que ces marqueurs sont **non-informatifs** (Tableau 83).

F. Estimation de la variabilité intra et interindividuelle des taux de médicament par dosage de l'activité anti-FXa

Notre étude dans sa première partie a pu mettre en évidence une relation entre le taux plasmatique du rivaroxaban et la survenue des évènements cliniques ce qui confirme l'éventuelle existence de fourchette thérapeutique optimales pour les AOD. Pour déterminer si la mesure des concentrations d'AOD peut améliorer la sécurité des patients, il est essentiel de savoir si les patients ont des concentrations stables d'AOD au fil du temps. Actuellement, les connaissances sur la stabilité de la pharmacocinétique des AOD et sur la variation entre les patients et en particulier au sein des patients au fil du temps sont limitées. De plus, on sait peu de choses sur les facteurs qui influencent les concentrations d'AOD.

Dans la présente partie de notre travail, nous avons donc cherché à déterminer la variabilité inter- et intrarindividuelle des concentrations de médicaments chez les patients traités par AOD dans la pratique quotidienne.

1. Estimation de la variabilité interindividuelle

L'étude de la variabilité interindividuelle a été effectuée chez la totalité de la cohorte, pour chaque AOD à part, ainsi l'étude de variation a porté sur les 112 patients sous rivaroxaban et les 35 sous apixaban. Les résultats sont présentés dans les tableaux 84 et 85, exprimé en moyenne avec marge et le coefficient de variation.

2. Estimation de la variabilité intrarindividuelle

La viabilité intrarindividuelle a été étudiée uniquement chez 19 patients sous rivaroxaban acceptant de se présenter chaque 3 mois pour le contrôle biologiques de l'activité anticoagulante. Tous les patients inclus dans cette analyse avaient trois mesures de l'activité anti-Xa au creux et pic à 3 mois d'intervalle. Les résultats présentés sous forme de moyenne et marge avec coefficient de variation (CV) ainsi que par test de Friedman sont résumé dans le tableau 86.

Tableau 84 : Variabilité interindividuelle des concentrations de l'AXA de rivaroxaban au creux et pic

Axa (ng/ml)	Rivaroxaban N=112			Rivaroxaban 20mg N=82			Rivaroxaban 15 mg N=30		
	Moyenne	Écart type (Min-Max)	CV (%)	Moyenne	Écart type (Min-Max)	CV (%)	Moyenne	Écart type (Min-Max)	CV (%)
Axa au creux	47.44	43,84 (2-324)	92.41	45,58	35,42 (2-175)	77.7	52,53	61,78 (4-324)	117
Axa au pic	292.97	116 (80-647)	39.59	291,39	114,04 (80-555)	39.13	297.3	123.08 (133-647)	41.37

La variabilité interindividuelle pour le rivaroxaban est très importante aussi bien au creux qu'au pic en particulier chez les patients sous une posologie réduite (15mg).

Tableau 85: Variabilité interindividuelle des concentrations d'AXA d'apixaban au creux et pic

Axa (ng/ml)	Apixaban N=35			Apixaban 5 mg N=19			Apixaban 2.5 mg N=16		
	Moyenne	Écart type (Min-Max)	CV (%)	Moyenne	Écart type (Min-Max)	CV (%)	Moyenne	Écart type (Min-Max)	CV (%)
Axa au creux	110	73.12 (23-417)	66.47	124.31	91.97 (34-417)	74	93,06	37,48 (23-171)	40.27
Axa au pic	224.54	100.85 (59-542)	44.91	257,94	108,27 (47-542)	41.97	184.87	76.77 (59-367)	41.54

De même pour l'apixaban, la variabilité interindividuelle est plus importante au creux qu'au pic cependant les variations au creux étaient plus importantes avec la posologie standard de 5 mg.

Tableau 86: Résultats du test de Friedman et du CV (%) montrant la variabilité intrarindividuelle des concentrations d'AXA au creux et pic du rivaroxaban

Axa (ng/ml) (1-2-3)	Variabilité intrarindividuelle			Variabilité intrarindividuelle par test de Friedman						
	Moyenne	Écart type (Min-Max)	CV %	Axa (ng/ml) N=19	25 ^{ème}	50 ^{ème} (médiane)	75 ^{ème}	χ^2	ddl	P value
Axa au creux	48.68	7(1-160)	14.37	Axa au creux 1	17	46	84	1.973	2	0.373
				Axa au creux 2	26	44	101			
				Axa au creux 3	35	57	96			
Axa au pic	302.1	22.54 (89-500)	7.46	Axa au pic 1	204	281	406	0.737	2	0.692
				Axa au pic 2	234	326	394			
				Axa au pic 3	240	301	401			

La variabilité intrarindividuelle sur les 3 dosages à 3 mois d'intervalle est plus importante au creux qu'au pic cependant les différences ne sont pas statistiquement significatives.

3. Etude de corrélation entre l'AXA au pic et creux et les facteurs de risque cliniques pouvant être à l'origine des variations

A/ Rivaroxaban

Tableau 87: Corrélation entre les concentrations plasmatiques AXA au creux et pic et les critères cliniques potentiels à l'origine de variations intra et interindividuelles pour le rivaroxaban

Rivaroxaban 20mg	Facteur clinique	Coefficient r-Pearson	P value
AXA creux	Age	0.297	0.007
	Poids	-0.021	0.851
	IMC	0.050	0.653
	DFG	-0.285	0.009
	Créatininémie	0.059	0.598
AXA pic	Age	0.256	0.020
	Poids	-0.139	0.215
	IMC	-0.069	0.539
	DFG	-0.122	0.274
	Créatininémie	-0.014	0.904
Rivaroxaban 15 mg	Facteur clinique	Coefficient r-Pearson	P value
AXA creux	Age	0.248	0.175
	Poids	-0.052	0.785
	IMC	0.114	0.549
	DFG	-0.248	0.187
	Créatininémie	0.079	0.677
AXA pic	Age	0.193	0.307
	Poids	-0.209	0.267
	IMC	-0.002	0.993
	DFG	-0.428	0.018
	Créatininémie	0.148	0.436

On note une corrélation positive moyenne et significative entre les AXA au creux et pic avec l'âge pour la dose de 20mg. Il y a également une corrélation inverse moyenne entre l'AXA creux et pic et DFG avec les posologies 20 et 15 mg respectivement.

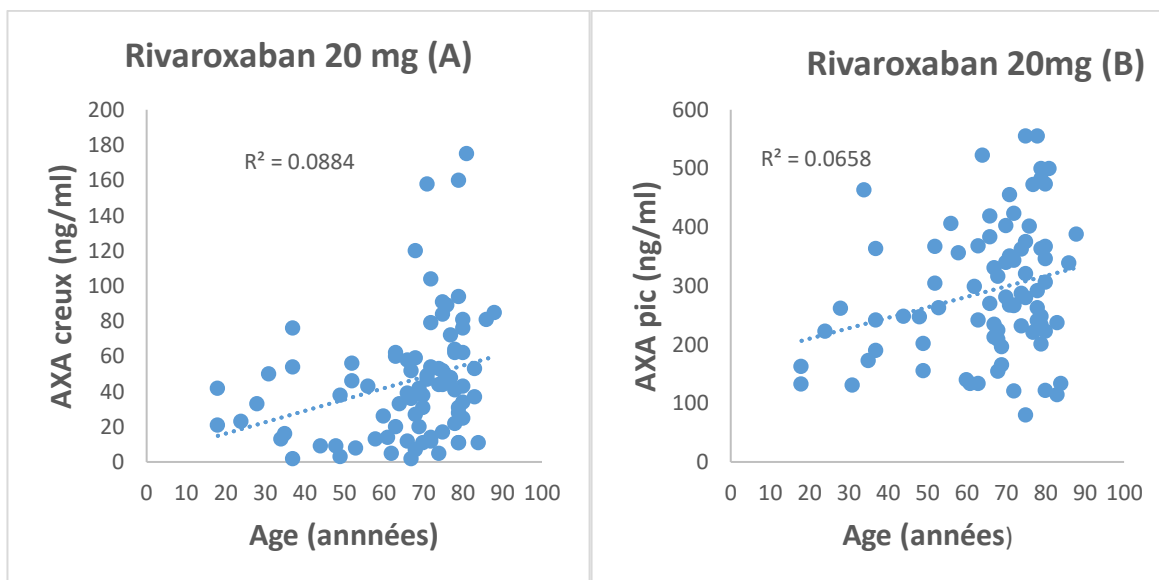


Figure92: Corrélation entre l'âge et AXA au creux (A) et pic (B)

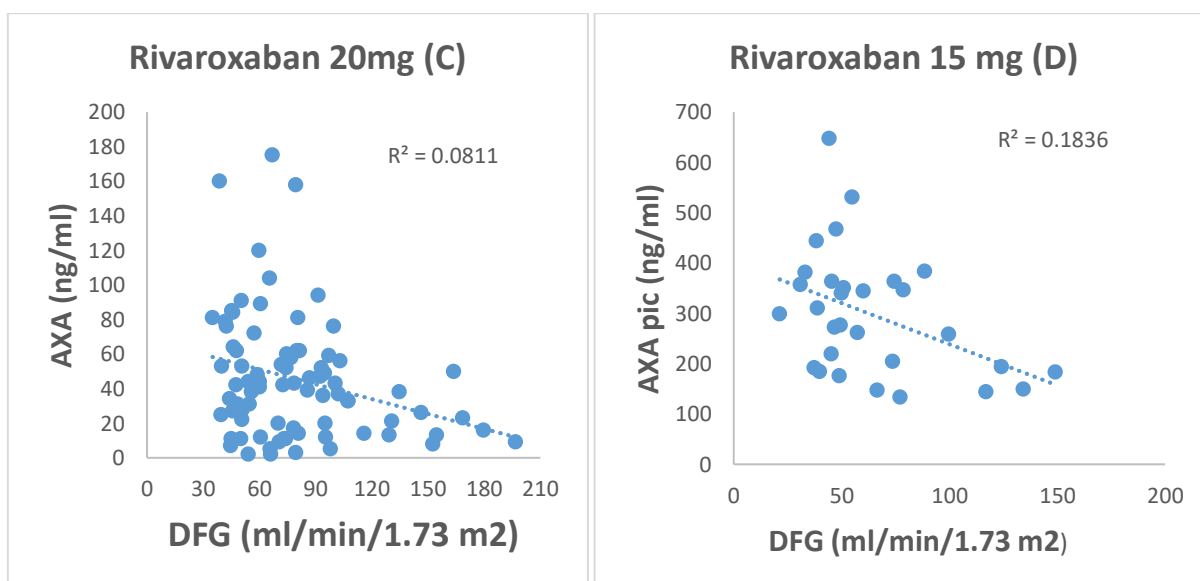


Figure 93: Corrélation entre DFG et AXA au creux pour le rivaroxaban 20mg (C) et AXA pic pour Rivaroxaban 15mg (D)

B/ Apixaban

Tableau 88: Corrélation entre les concentrations plasmatiques AXA au creux et pic et les critères cliniques potentiels à l'origine de variations intra et interindividuelles pour l'apixaban

Apixaban 5 mgx2/jr	Facteur clinique	Coefficient r-Pearson	P value
AXA creux	Age	0.058	0.815
	Poids	-0.332	0.165
	IMC	-0.267	0.268
	DFG	-0.267	0.268
	Créatininémie	-0.036	0.884
AXA pic	Age	0.156	0.525
	Poids	-0.488	0.034
	IMC	-0.362	0.128
	DFG	-0.375	0.117
	Créatininémie	-0.325	0.175
Apixaban 2.5mgx2/jr	Facteur clinique	Coefficient r-Pearson	P value
AXA creux	Age	-0.248	0.355
	Poids	-0.171	0.527
	IMC	0.066	0.807
	DFG	-0.148	0.584
	Créatininémie	0.086	0.751
AXA pic	Age	-0.190	0.481
	Poids	-0.063	0.818
	IMC	-0.114	0.673
	DFG	0.084	0.751
	Créatininémie	-0.103	0.705

Pour l'apixaban, la corrélation (négative et moyenne) n'était significative qu'entre le poids et les concentrations maximales (AXA_{pic}) à la posologie de 5 mg deux fois par jr

G. Réalisation d'une étude comparative entre la mesure de la concentration des AOD par test coagulométrique anti-FXa et par HPLC-MS/MS (n=57 patients soit 114 échantillons)

La moyenne des concentrations mesurées par l'activité anti-Xa (AXA) sur les 114 échantillons était 173.83 ± 146.28 ng/ml contre 164.77 ± 137.51 ng/ml par LC-MS/MS.

L'étude de corrélation par Spearman entre les concentrations mesurées par LC-MS/MS et l'activité anti-Xa (AXA) a révélé une très bonne corrélation avec un coefficient de corrélation Rho (r) égale à 0.997 ($p < 0.001$) avec un $R^2 = 0.994$ en régression linéaire (Figure 94)

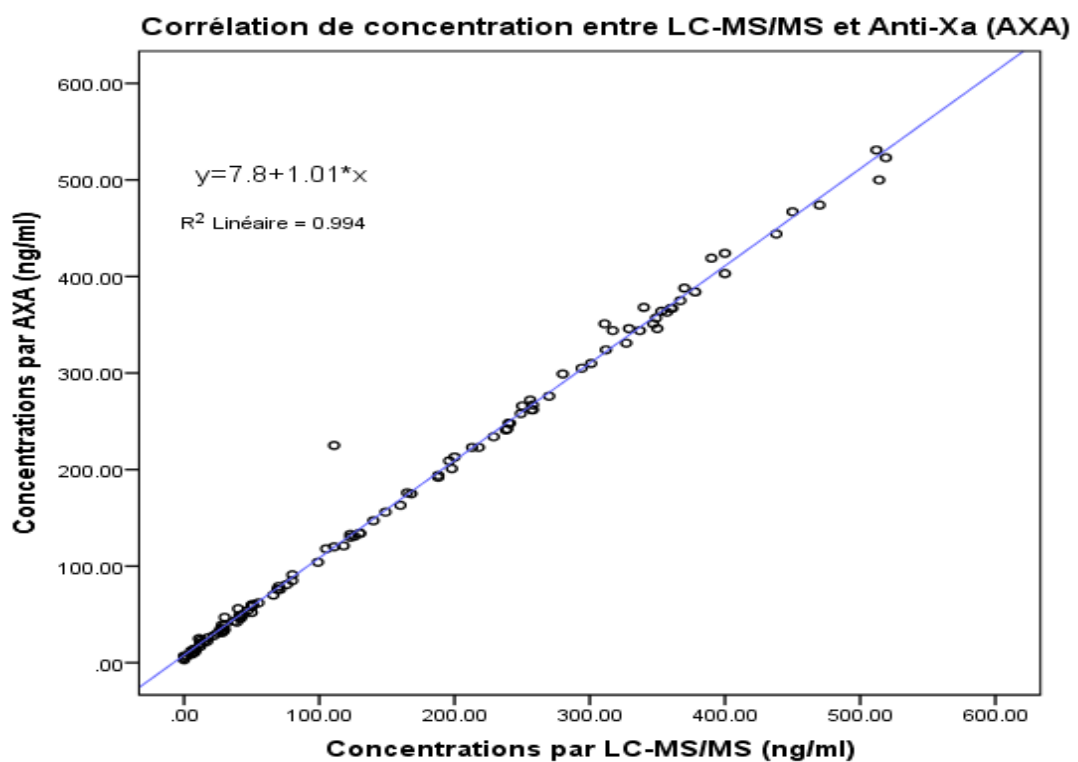
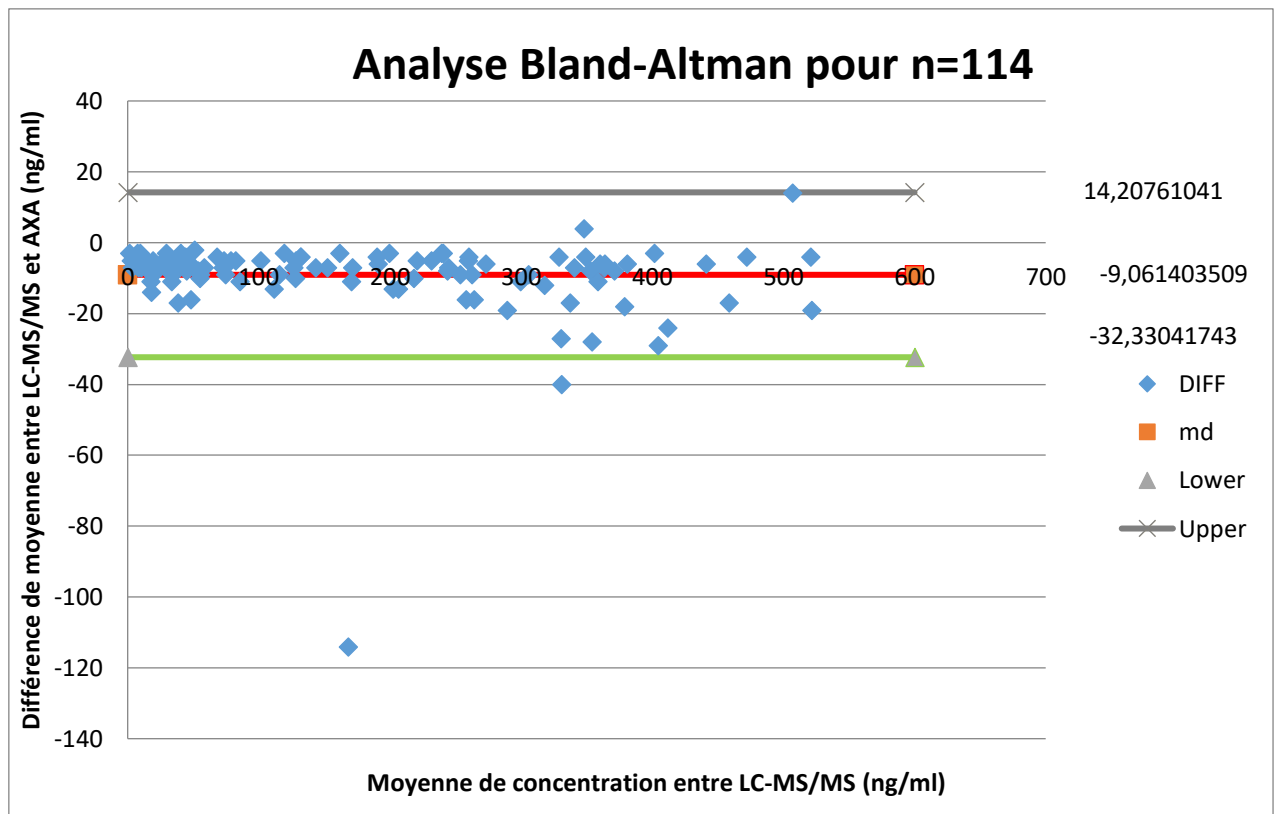


Figure 94: Corrélation Spearman et régression linéaire entre les concentrations par LC-MS/MS et le test chromogénique anti-Xa (AXA) sur les 114 échantillons

L'analyse Bland-Altman a montré une moyenne de différence (md) à $-9,06$ ng/ml ce qui signifie que la mesure des concentrations par l'AXA a tendance à surestimer de 9.06 ng/ml les concentrations en comparaison à celles mesurées par LC-M/MS (Figure95). Les limites d'agrément allaient de -32.32 à 14.20 ng/ml ce qui signifie que 95% des différences de moyenne doivent être comprise entre la lower limit of agreement (LLOA) et upper limit of agreement (ULOA) c'est-à-dire si on aperçoit notre graphe, la plupart des points seront inclus entre LLOA et ULOA.



Les limites d'agrément à 95% des analyses de Bland-Altman étaient calculées : moyenne des différences \pm écart type (SD) multipliée par 1,96 pour la 95ème et la 5ème limite d'agrément.

Figure 95 : Analyse Bland -Altman comparant les concentrations par LC-MS/MS et AXA pour n=114 échantillons

L'étude de régression linéaire de la différence des moyennes a démontré qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux méthodes avec une p value= 0.153 ce qui signifie qu'il existe une bonne concordance entre les deux méthodes.

Afin d'évaluer les performances du test chromogénique aux faibles concentrations, on a procédé aux mêmes études de corrélation sur les concentrations ≤ 50 ng/ml soit 37 échantillons à corréler.

Le coefficient de corrélation de Spearman même discrètement un peu moins de celui de la totalité des échantillons $r=0.974$ ($p<0.001$) mais il montre comme même une très bonne corrélation entre les deux méthodes dans les faibles concentrations reflétant la précision du test chromogénique utilisé dans notre étude. L'étude de régression linéaire confirme la bonne corrélation des deux méthodes avec un $R^2 = 0.96$ (figure 96).

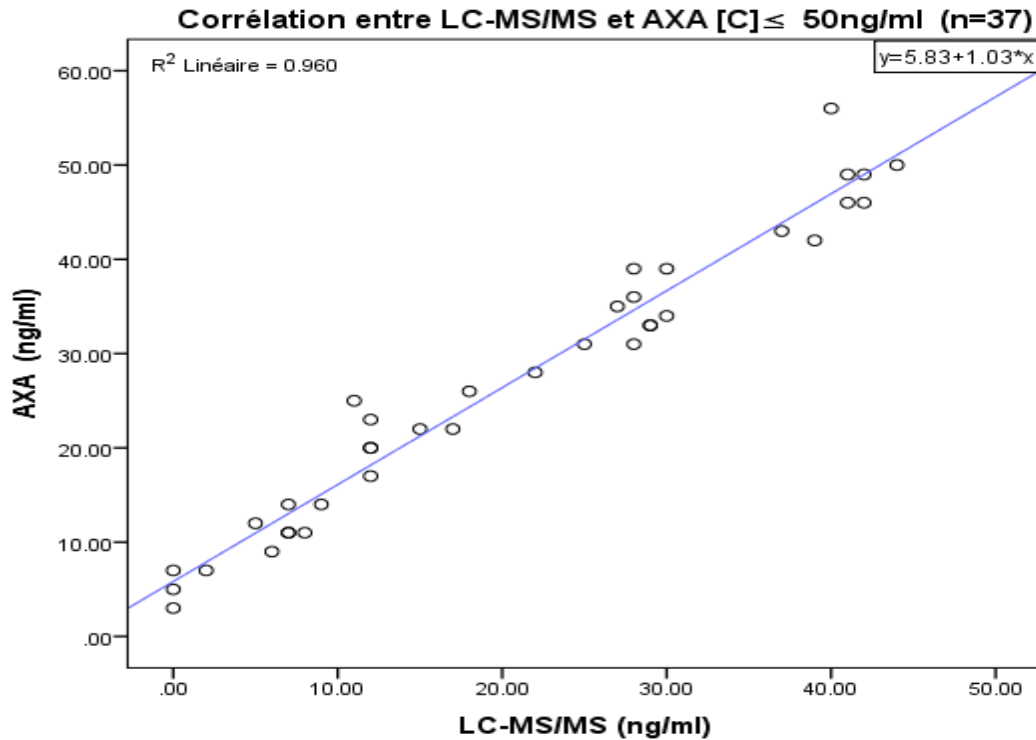


Figure 96: Corrélation Spearman entre les concentrations mesurées par LC-MS/MS et AXA pour les concentrations faibles ≤ 50 ng/ml sur n=37 échantillons

L'analyse Bland-Altman objective toujours une surestimation de concentrations mesurées par l'AXA par rapport à LC-MS/MS avec une moyenne de concentrations à 27 ± 14.82 ng/ml par AXA contre 20.59 ± 14.12 ng/ml par LC-MS/MS. La différence de moyenne est par contre inférieure à celle trouvée sur la totalité des échantillons ($md = -6.40$ ng/ml (n=37) vs $md = -9.06$ ng/ml (n=114)). On note sur la figure (figure 97) que deux mesures étaient en dehors des limites d'agréments entre $LLOA = -12.25$ ng/ml et $ULOAA = -0.55$ ng/ml. Néanmoins l'étude de régression linéaire sur le biais (c'est-à-dire la différence de moyenne) montre une p value non significative ($p = 0.163 > 0.05$) ce qui veut dire que les différences de mesures entre les deux méthodes ne sont pas statistiquement significatives et qu'elles sont concordantes aux faibles concentrations.

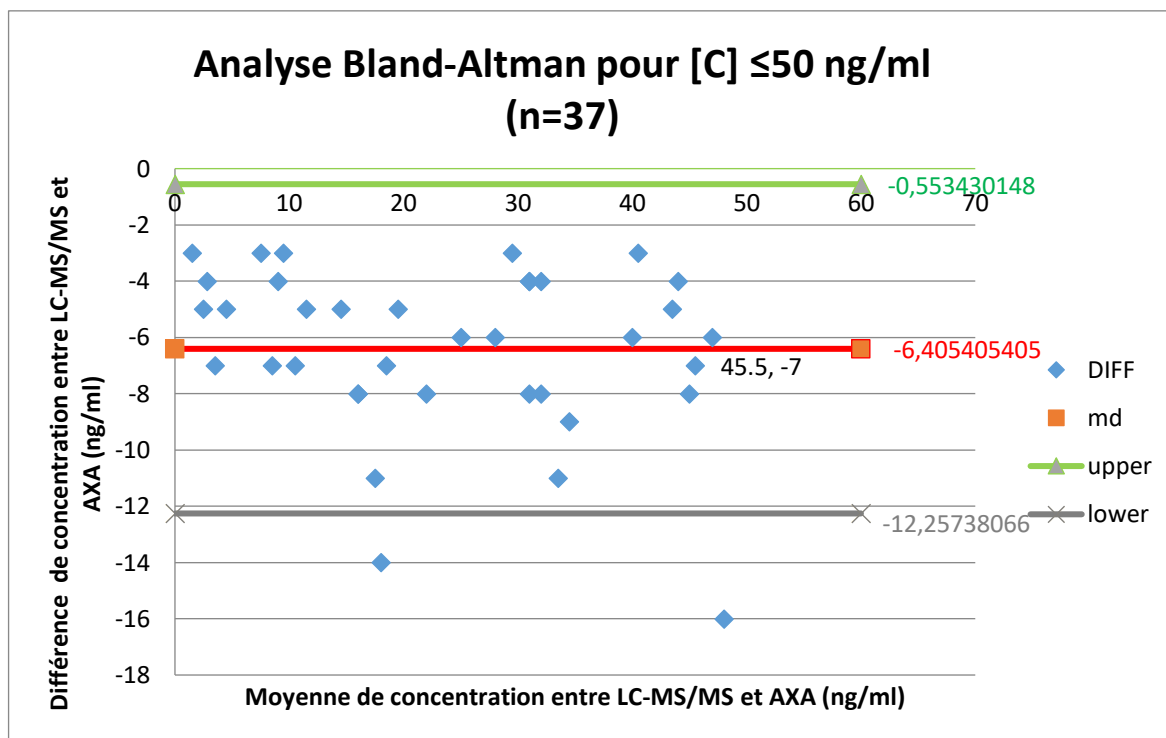


Figure 97: Analyse Bland-Altman comparant les concentrations par LC-MS/MS et AXA pour les concentrations faibles ≤ 50ng/ml sur n=37 échantillons

Sur le premier graphe de Bland-Altman (n=114, figure 95), on peut noter des déviations légèrement un peu plus élevées aux grandes concentrations $[C] \geq 400 \text{ ng/ml}$. L'étude de corrélation Spearman sur les échantillons correspondants soit n=9 a démontré une moins bonne corrélation par rapport aux concentrations moins de 400 ng/ml avec un $r = 0.921$ ($\rho=0.001$) (Figure 98).

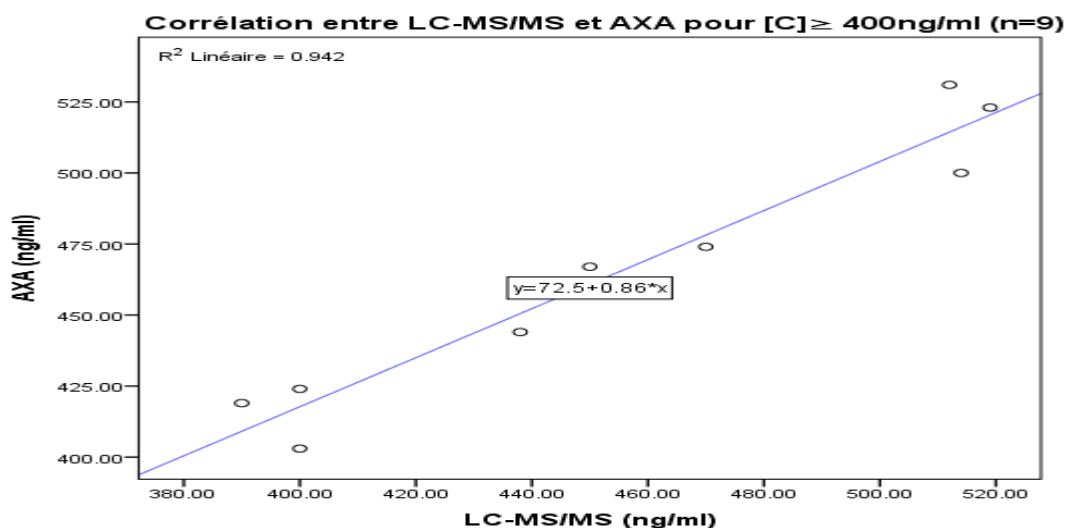


Figure 98: Corrélation Spearman entre les concentrations mesurées par LC-MS/MS et AXA pour les concentrations élevées $\geq 400 \text{ ng/ml}$ sur n=9 échantillons

L'analyse Bland-Altman a confirmé l'augmentation du biais avec une moyenne des différences $md = -10.22$ ng/ml supérieure à celles observées avec la totalité des échantillons ou avec les concentrations faibles. Cependant, tous les points de différence étaient dans les limites d'agrément entre $LLOA = -36.13$ et $ULOA = 15.69$ ng/ml. La régression linéaire sur les moyennes des différences a donné une $\rho = 0.238 > 0.05$ confirmant que les différences de concentrations même moins bonnes précises, elles ne sont pas significatives (figure 99).

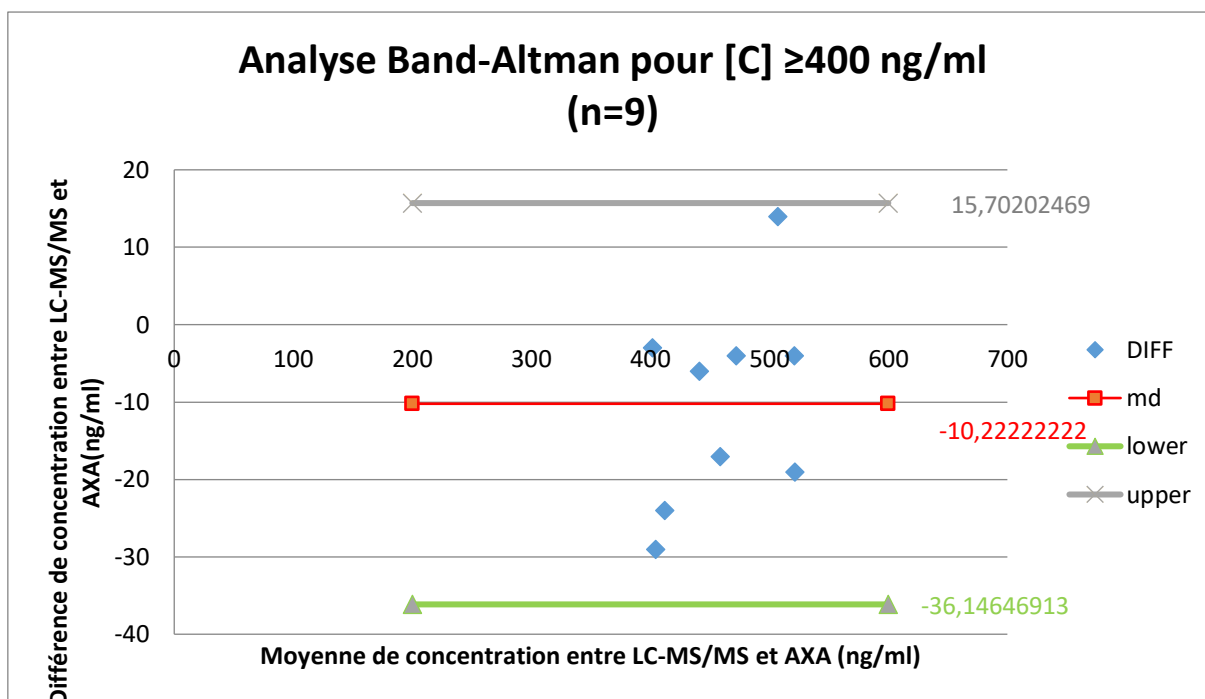
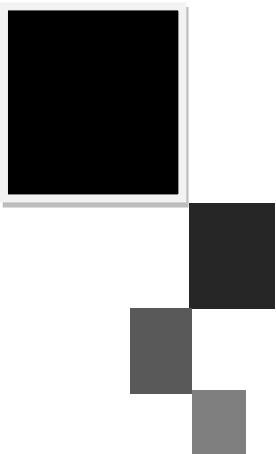


Figure 99: Analyse Bland-Altman comparant les concentrations par LC-MS/MS et AXA pour les concentrations élevées ≥ 400 ng/ml sur $n=09$ échantillons



IV. Discussion

**Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs**

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra

IV. Discussion

L'anticoagulation orale, qui était effectuée depuis plus de 70 ans et jusqu'à 2008 uniquement par les AVK, est une thérapeutique indispensable de certaines pathologies telles que la FA, la MTEV et les prothèses cardiaques afin de prévenir un accident thrombotique. Au cours des années 2008 et 2015, les AOD ont obtenu l'indication dans la prévention des accidents thromboemboliques, notamment les AVC chez les patients adultes avec FANV et les récurrences de TVP et/ou d'EP dans la MTEV et sont devenus le traitement de première intention pour certaines indications [4]. Les essais cliniques ayant permis aux AOD de bénéficier de leur AMM ont été effectués sur comparaison, selon les indications, à la Warfarine (traitement de référence à l'international) ou à l'héparine. Ils ont tous conclu à la non-infériorité des AOD par rapport au traitement de référence, ce qui signifie qu'ils sont aussi efficaces que les AVK, néanmoins, tout comme pour les AVK, les patients sous AOD peuvent développer des incidents thrombotiques ou récidiver alors qu'ils sont sous AOD. En termes de sécurité, ces études ont rapporté également, une fréquence des saignements globalement similaire sous AOD par rapport aux AVK.

Ainsi, les AOD présentent un risque de complications hémorragiques ainsi que la possibilité d'échec thérapeutique et donc avoir des manifestations thrombotiques. Les AOD sans doute présentent de nombreux avantages par rapport aux AVK, avec une pharmacocinétique et dynamique prévisible, une administration en dose fixe, une large marge thérapeutique et l'absence d'interaction alimentaire, néanmoins, le profil de morbi-mortalité des complications hémorragiques et thrombotiques liées aux AOD rapportée dans la littérature chez les patients en vie réelle nous a incité à mieux étudier ces molécules en essayant de chercher une éventuelle corrélation entre les concentrations plasmatiques et les événements cliniques, une problématique qui constitue aujourd'hui la nouvelle surface de recherche.

Cette étude compare, sur trois ans, le profil biologique notamment la mesure de l'activité anti-Xa mais aussi les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques chez les patients avec et sans événements hémorragiques ou thrombotiques sous traitement anticoagulant par rivaroxaban ou apixaban.

Au cours de la période d'étude allant de Septembre 2019 à Octobre 2022, 173 patients sous AOD ont été sollicités pour l'étude, dont 26 étaient exclus. Les causes d'exclusion ainsi que la répartition des patients inclus selon les différentes sous-analyses et le nombre des dosages plasmatiques des anticoagulants réalisés sont mentionnées sur Flow-Chart (figure 76).

Parmi les 147 patients répondants aux critères d'inclusions, 112 patients étaient sous Rivaroxaban (76.2%) et 35 sous Apixaban. Le faible nombre de patients sous apixaban recruté est lié au fait que l'apixaban n'a été commercialisé sur le marché Algériens qu'en fin 2021, soit 6 mois avant l'arrêt de la période de recrutement pour notre étude.

A. Caractéristiques générales de la population globale d'étude

Selon les données du tableau 13, les 147 patients de notre cohorte présentaient une moyenne d'âge à 70.02 ± 15.41 ans, allant de 18 ans à 93 ans. Les sujets âgés plus de 75 ans représentent presque la moitié (47%) (tableau13). L'étude reflète un certain vieillissement de la population chez qui les AOD sont prescrit, en particulier les patients avec FANV (n=124) qui ont affiché un âge moyen à 73.6 ± 10.71 ans contre 50.7 ± 21.7 ans chez ceux avec MTEV (n=23) (Tableau 13, figures 82). Selon le type d'AOD, les patients avec FANV présentaient une moyenne d'âge à 72.7 ans et 76 ans sous rivaroxaban et apixaban respectivement (tableau 20). Les patients âgés ≥ 75 ans représentent 38.4% et 60% pour ceux sous rivaroxaban et apixaban respectivement (tableau 20).

Dans les études cliniques ROCKET-AF [11] et ARISTOTLE [12] du rivaroxaban et d'apixaban, l'âge moyen était respectivement à 73 et 70 ans avec des patients âgés ≥ 75 ans représentant respectivement 43% et 31%. La moyenne d'âge de notre cohorte sous rivaroxaban est proche de celle des essais cliniques, cependant nos patients sous apixaban étaient plus âgés que dans l'étude ARISTOTLE (76 ans vs 70 ans respectivement). De même le pourcentage de patients âgés plus de 75 ans était nettement plus élevé chez nos patients sous apixaban que dans l'essai clinique (60% vs 31% respectivement). La différence est majeure en termes de patients « âgés », d'où une critique à l'égard de ces études d'avoir inclus très peu de patients ≥ 75 ans en particulier que le risque d'AVC dans la FA non valvulaire augmente avec l'âge.

Notre population comportait plus de femmes (67%) que d'hommes (tableau 13) alors que dans les études ROCKET-AF et ARISTOTLE, les hommes étaient majoritaires représentant respectivement 60 et 65%. En ce qui concerne la différence entre les genres pour le risque d'AVC et de saignements majeurs chez les patients sous anticoagulants oraux pour une FA, une méta-analyse réalisée par l'équipe de Panchoy s'y est intéressée. Ils ont mis en évidence que les femmes traitées par ACO, sont à risque équivalent d'AVC et ont moins de risque de saignements majeurs que les hommes. Les auteurs évoquaient cependant des limites dans leur étude, à savoir 6 essais seulement ont été inclus et les patients avec une insuffisance rénale n'ont pas été pris en compte [267]. Selon l'étude récente de Rago et al en 2023, le sexe féminin peut être défini comme un modificateur du risque d'accident vasculaire cérébral plutôt que

comme un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral puisqu'il augmente principalement le risque thromboembolique en présence d'autres facteurs de risque [268].

Le poids moyen de notre population est de 75.15 ± 15.05 Kg avec des extrêmes allant de 35 à 115 kg (tableau14). Selon le tableau 14, l'IMC moyen était de 28.26 ± 57 , reflétant une tendance de surpoids chez notre population. Presque 73% de notre cohorte était en surpoids et 36 % présentent une obésité. Seulement 3% (soit 5 patients) souffraient d'une insuffisance pondérale (figure 80). Dans l'étude ROCKET-AF, les patients avaient un IMC médian à 28.3 [IQR : 25.2-32.1] similaire à notre série de patients sous rivaroxaban qui ont affiché une médiane à 27.42 [IQR : 24.66-31.25] (tableau23) [11]. Cependant, nos patients sous apixaban présentaient un poids médian à 74 Kg [IQR : 62.60-88.00] inférieur à celui des patients de l'étude ARISTOTLE qui ont affiché un poids médian à 82 kg [IQR : 70-96] (tableau23) [12]. La méta-analyse récente de Zaho a conclu qu'un poids extrême peut affecter la PK/PD des AOD mais une posologie standard d'apixaban ou de rivaroxaban est efficace et sans danger pour les patients atteints de MTEV ou de FA souffrant d'obésité morbide [269].

Dans notre cohorte (tableau 21, on note que la fonction rénale est sensiblement meilleure dans le groupe de patients sous rivaroxaban que sous apixaban. La différence de la médiane du DFG entre les deux groupes est statistiquement significative (68.41 vs 49.33 ml/min, $p=0.004$ pour le rivaroxaban et l'apixaban respectivement). La médiane de nos patients sous rivaroxaban est proche de celle rapportée dans l'étude ROCKET-AF (67 [IQR : 52-88]). Le pourcentage de nos patients sous apixaban avec un $DFG \leq 50$ ml/min était 51.4% contre 16.5% dans l'étude ARISTOTLE, ce qui souligne la faible représentation des populations à risque dans les essais cliniques alors que ces dernières constituent la majeure population chez qui les AOD sont prescrit en pratique clinique.

La majorité des patients de notre cohorte prenaient du rivaroxaban (76.2%) et présentaient une indication de fibrillation auriculaire pour un traitement anticoagulant (84.40%) (Figure 81).

Les patients sous anticoagulants oraux pour une FA doivent bénéficier du calcul du score HAS-BLED. Un score ≥ 3 indique un risque d'hémorragie important et appelle à la vigilance lors de l'introduction du traitement si celui-ci s'avère indiquée. Ce score a été inclus aux recommandations de l'ESC de 2010 [270] puis de 2012 [155] concernant la prise en charge de la fibrillation auriculaire. Dans notre étude ce score était à 1.44 ± 0.768 en moyenne allant de [0-5] avec 6.5% de patients avec un score dépassant le 3 (tableau 18).

Le score CHA2DS2-VASc indispensable pour évaluer le risque thrombotique et décider la nécessité de prescription des ACO avait une moyenne de 3.48 ± 1.13 allant de [1-7] avec 85.5% de patients avec un score dépassant le 3 dans notre population (tableau 18). Cette

moyenne est très proche de celle rapporté dans l'étude ROCKET (3.48 ± 0.49) mais plus élevée que celle noté dans l'étude ARISTOTLE (2.1 ± 1) probablement lié au fait que notre proportion de patient sous apixaban est plus âgée.

Presque 8% des patients de notre cohorte ont présentait des antécédents hémorragiques (tableau 21). D'après les résultats de l'étude de Veeger, concernant des patients suivis en clinique spécialisée de l'anticoagulation, les antécédents hémorragique même s'ils sont fait de saignements mineurs sont une alerte pour un saignement majeur ultérieur indépendamment de la qualité de l'anticoagulation [271].

Au cours de la période d'étude, un total de 428 dosages des niveaux d'anti-Xa pour l'apixaban et le rivaroxaban ont été réalisés. Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, il restait 408 dosages d'anti-Xa pour l'analyse complète (Figure 76). Sur les 112 patients recevant le rivaroxaban, 19 patients ont subi un suivi à 6 mois, avec des visites à 3 mois d'intervalle avec deux prélèvements au pic et creux pour chaque visite au cours de la période d'étude et ceci pour l'évaluation de la variabilité intrarindividuelle.

B. Evaluation de l'efficacité et la tolérance des AOD par la mesure plasmatique de l'inhibition de l'activité du FXa.

1. Profil des évènements hémorragiques

Durant la période allant de 09/2019 au 10/2022, 147 patients ont été inclus dans notre étude, suivi chacun pour une durée de 12 mois. Au terme de cette période, 11 patients ont eu un incident hémorragique.

Malgré la période de recrutement relativement longue, très peu de patients avec des complications étaient recensés. Ce faible effectif peut s'expliquer par le faible nombre de patients inclus à l'étude. Néanmoins, Cette caractéristique a été retrouvée de façon semblable dans plusieurs études telle que l'étude de Bodin et al [272] sur l'analyse des accidents iatrogènes dus aux AOD dans le service des urgences de Marseille en France. En effet, cette étude publiée en juillet 2015, prospective de novembre 2012 à novembre 2013, a rapporté 19 patients seulement avec survenue d'un accident hémorragique soit une moyenne de 1,58 accident par mois parmi les 46 patients sous AOD hospitalisés. Ce résultat est en corrélation donc avec nos résultats en particulier, si on prend en compte le taux faible de prescription des AOD en Algérie qui ont fait leur entrée sur le marché uniquement en 2018 soit 10 ans après leur mise sur le marché en France. Une autre étude de Bosson et al [273] sur la prise en charge et le devenir à un mois des accidents hémorragiques chez les patients traités par AOD pour MTEV ayant justifié une hospitalisation, a donné également un effectif faible. Sur 42 centres hospitaliers, seul 69 patients sur 645 patients recevant une anticoagulation par AOD pour MTEV ont été recensés durant la période allant de juin 2013 à octobre 2015. Important également à souligner que le Dabigatran, le premier AOD commercialisé en Europe et le plus prescrit n'était pas commercialisé en Algérie au moment de l'étude.

2. La gravité et le type des hémorragies

Concernant la gravité et le type, les hémorragies mineures étaient prédominantes (64%, 7/11) dans notre cohorte, faite essentiellement d'épistaxis (36.4%) et secondairement d'hémospérme, de gingivorragie et de ménorragie. Les hémorragies modérées cliniquement significatives non majeures (CRNMB) étaient observées chez deux patients (27%) faites d'hématomes et d'hématurie macroscopique permanente (2/11) (Tableau33).

Dans l'étude de Clémontort et al [274] évaluant les complications hémorragiques liées aux AOD au service des urgences de Thionville en France, des résultats proches de la nôtre ont été rapportés. Les hémorragies mineures constituaient 57.5% des complications avec

prédominance des épistaxis (75%). Cependant les hémorragies majeures étaient plus importantes dans leur étude par rapport à la nôtre (42.5% vs 9%).

Il nous a paru important à signaler qu'il n'y avait pas d'hémorragies gastro-intestinales (HGI) dans notre série bien qu'elles constituent le type d'hémorragies qui prédominent dans les données de la littérature avec une incidence à 3.2 pour 100 patients/an au cours des essais cliniques pour le rivaroxaban ROCKET-AF [11] (tableau 89). Elle est à 3.26 et 1.78 pour 100pts/an pour le rivaroxaban et l'apixaban respectivement dans l'étude Américaine de Yao et al [275], voire 17.65 et 12 pour 100 pts/an respectivement pour le rivaroxaban et l'apixaban dans une cohorte Canadienne [276].Cependant, leur incidence était faible dans d'autres études telle que la cohorte de Gorst-Rasmussen en Danemark [277] qui a rapporté une incidence à 0.6 pour 100 patients /an (tableau 90).

Pareil pour les hémorragies intracrâniennes qui constituent une complication redoutable rapporté par plusieurs études [278]. Dans l'étude ROCKET-AF, l'incidence était à 0.5 pour 100 patients /an (tableau 89). Son incidence dans les études de sécurité et d'efficacité en vie réelle variaient de 0.6 dans l'étude de Gorst-Rasmussen [277], 0.44 dans la cohorte de Yao et al [275] à 3.3 et 3.84 pour 100 patients /an dans les études de Lip et al [279] et [276] Fralick et al respectivement (résultats présentés en tableau 90).

L'absence de ces complications dans notre cohorte s'explique par le faible nombre de patients inclus mais aussi par la possibilité d'une sous-estimation liée au fait que les patients pour ce genre de complications sont pris en charge par des gastro-entérologues et des neurologues et de ce fait non signalé systématiquement par les cardiologues sur le carnet de suivi. D'autant plus, beaucoup de patients négligent le lien entre leur traitement anticoagulant et ce type de complications pour les signaler lors des appels téléphoniques ou durant les visites.

3. L'incidence des évènements hémorragiques

Concernant l'incidence des manifestations hémorragiques totales pour les deux AOD, elle était estimée à 7.48 pour 100 patients/ an.

a) Rivaroxaban

Pour le rivaroxaban, l'incidence de la totalité des hémorragies était à 8,03 pour 100 patients/an (9/112) pour les deux indications (tableau 34).

Dans notre étude l'incidence des hémorragies globales pour les patients avec FA (n=91) est à 7.69 pour 100 patients/an (tableau 34) , un taux inférieur à celui rapporté durant l'essai clinique ROCKET-AF où l'incidence globale des hémorragies était à 14.9 pour 100 pts/an (Tableau 89), aussi plus bas que celui rapporté par l'étude Suisse d'Al-Khalili [280] rapportant une incidence à 17.2 pour 100 pts/an. Cependant un taux d'incidence proche de la nôtre a été

observé dans l'étude de Gorst-Rasmussen [277] en Danemark à 5.2 pour 100 pts/an. Cette étude rétrospective a inclus 1629 patients sous rivaroxaban pour une durée de suivi médiane à 1.08 an. Dans la cohorte de Chan [281] incluant 3916 patients de race chinoise, l'incidence totale était à 3.45 pour 100 patient/ an, plus basse que la nôtre (résultats d'incidences des études précitées sont présentés dans le tableau 90).

Tableau 89 : Incidence d'évènement hémorragiques et thrombotiques rapportées dans les essais cliniques pour le rivaroxaban et l'apixaban

Etude [Reference]	Type d'AOD Indication	Design	Durée moyenne de suivi	Nbe de patients	Caractéristiques des patients			IC évènements hémorragiques N/100 patients/an	IC évènements thrombotiques N/100 patients/an
					Age (ans)	Sexe	CHA2DS2- VASC**		
ROCKET AF [11]	Riva, FA	Randomisée, double issu Non infériorité Rivaroxaban vs warfarin	22 mois	14264 Riva : 7131	73 *[65-78] ≥	H : 60 %	3.5	n=7111 HT=14.9 MB=3.6 CRNMB = 11.8 HIC=0.5 HGI= 3.2 MinH: 2.35	N= 7081 AVC/ES= 2.1 AVC ischémique : 1.34 AVC hémorragique :0.26
EINSTEIN –DVT [12]	Riva, TVP	Randomisée, double issu Non infériorité Rivaroxaban vs warfarin	6-12mois 354* jours	3449 Riva :1731	55.8**±16.4 ≥ 75ans (13%)	H :57.4%		N=598 HT : 8.1 MB=0.8 CRNMB = 7.3	N=602 TVP= 2.1
EINSTEIN –PE [282]	Riva, EP	Randomisée, double issu Non infériorité Riva vs enoxaparine- AVK	6-12mois 216* jours	4833 Riva :2420	57.9**±7.3 ≥75 ans (17%)	H : 54.1%	NR	N=2412 HT : 10.3 MB : 1.1	N= 2419 EP = 2.1
EINSTEIN – Extension [283]	Riva, TVP/ EP	Randomisée, double issu Rivaroxaban vs Placebo	NR	1197	58 **	NR	NR	MB :0.7 CRNMB :5.4	Récurrence TVP/EP= 1.3
ARISTOTLE [284]	Apixa, FA	Randomisée, double issu Apixaban vs warfarine	1.8* ans	18 201 Apixa :912 0	70* [63-76]	H :64.5%	2.1**±1. 1	MB : 2.13	1.27
AMPLIFY [285]	Apixa, TVP	Randomisée, double issu Apixaban vs Placebo	12 mois	2.5mg :840 5mg :813 Placebo :82 9	2.5mg : 56.6**±15.3 5mg : 56.4±15.6	H : 58%	NR	MB+CRNMB : 2.5mg+3=.2/ 5 mg= 4.2 MB : 2.5mg = 0.2/ 5 mg= 0.2 CRNMB= 2.5mg=3 / 5mg=4.2	Récurrence TVP= 1.7

FA : fibrillation atriale, IC : incidence, HT : l'incidence totales des hémorragies tout type confondues ; MB : hémorragies majeurs, CRNMB : hémorragie non majeure cliniquement relavant, MinH : hémorragie mineure HIC : hémorragie intracrânienne, HGI : hémorragie gastro-intestinale. Riva : rivaroxaban, apixa : apixaban, TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, NR : non renseigné *médiane, interquartiles [Q1,Q3]** Moyenne, H :hommes

Tableau 90: Incidence d'évènements hémorragiques et thrombotiques rapportées dans la littérature sur des patients en " vie réelle" pour le rivaroxaban et l'apixaban

Etude, pays, année [Reference]	Type d'AOD Indication	Design	Période de l'étude	Durée moyenne de suivi	Nbe de patients	Caractéristiques des patients			IC évènements hémorragiques N/100 patients/an		IC évènements thrombotiques N/100 patients/an	
						Age (ans)	HAS- BLED	CHA2DS 2- VASC**				
Notre Etude	Riv/Api FANV MTEV	Cohorte Prospective Riva et Apix	09/2019 - 10/2022	3 ans	Riv : 112 Api : 35	Riv : 68** Api : 75**	1.44**	3.48**	Riv HT: 7.69 MB: 1.09 CRNMB: 1.09 MinB: 6.59	Apix HT	Riv	
Al-Khalili <i>et al</i> Suisse, 2016 [280]	Riv/Api, FANV	Cohorte Prospective Riva vs api	12/2011 - 01/2015	Riv :432 jr* Apix:348 jr*	Riv :282 Api :251	Riva :73* * Apix :73* *	NR	3* 3*	Riva: HT: 17.2 MB: 13.6 minB: 3.6 Hématurie2.5	Apixa: 8.7 7.8 0.9 2.3	NR	
Chan <i>et al</i> Taiwan, 2019 [281]	Riv FANV	Cohorte Rétrospective Riv vs warf	02/2013 - 12/2013	NR	Riv : 3916	Riv :76**	3.11	4.12**	HT : 3.45 MB :0.69 CRNMB :1.99		AVC/ES :3.07	
Gorst-Rassmussen <i>et al</i> Danmark, 2016 [277]	Riv FANV	Cohorte Rétrospective Riv vs warf	02/2012 - 06/2014	Riv:1.08*an	Riv : 1629	Riv:72.8* *	2.3**	1.5**	HT : 5.2 HGI :0.6 HIC :0.6		AVC/ES/AIT : 4.2 TVP :0.5	
Lip <i>et al</i> USA, 2016 [279]	Riv, FANV	Cohorte Rétrospective Riv vs warf	01/2013 - 06/2014	Riv :651 jr*	Riv : 6407	73.3**	2**	3.7**	HIC :3.3		AVC : 3.74	
Yao <i>et al</i> USA, 2016 [275]	Riv, api FANV	Cohorte Rétrospective Riv vs warf Api vs warf	10/2010 -06/2015		Riv:32350 Api:15390	Riv : 72* Api : 73*	Riv :4* Api : 4*	Riv :*2 Api : 2*	Riv MB : 4.04 HGI :3.26 HIC :0.44	Api : 2.33 1.78 0.29	AVC/ES Riva :1.26	AVC/ES Api : 1.33
Evans <i>et al</i> UK, 2020 [286]	Riv, TVP/EP	Cohorte Prospective Riv vs warf	09/2013 -01/2016	12 semaines	Riv :1532	Riv :63 *	1		MB : 8.3% CRNMB :36.2		NR	
Beyer-Westendorf <i>et al</i> Allemagne, 2014 [287]	Riv FANV, MTEV	Cohorte Prospective Riva , api	NR	30-90 jr	Riv: 1200	74	NR	NR	MB : 6 .1 CRNMB :35 minB : 58.9		NR	
Fralick <i>et al</i> Canada, 2020 [276]	Riv,Api FANV	Cohorte Rétrospective RIV, api	12/2012 - 01/2019	Riv : 291 Api : 288	Riv : 40 706 Apix :59 172	Riv :68.9* * Api: 70.8**	NR	NR	Riv HGI : 17.65 HIC :3.84 CRNMB :5.1 7	Api : 12 4.09 3.50	Riv :8.00 Api : 6.6	
Clémonçort <i>et al</i> 2017, France [274]	AOD, FANV	Cohorte Rétrospective AOD	09/2013 - 08/2014	NR	AOD :40	78±10**	NR	3.5**	MB : 42.5%° HGI :35%° HIC :17%° Hématurie:04%		NR	

FANV : fibrillation atriale non valvulaire, IC : incidence, HT : l'incidence totales des hémorragies tout type confondues ; MB : hémorragies majeurs, CRNMB : hémorragie non majeure cliniquement relavant ,
MinH : hémorragie mineure HIC : hémorragie intracrânienne, HGI : hémorragie gastro-intestinale. Riv : rivaroxaban, api : apixaban, Dabi :Dabigatran, TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire,
ES : embolie systémique, NR : non renseigné *médiane, interquartiles [Q1,Q3],** Moyenne, ° : taux (prévalence) , H :hommes, warf :Warfarine

Les hémorragies majeures avait une incidence à 3.6 pour 100 patients/an dans l'étude ROCKET-AF (tableau 90), 4.04 dans l'étude Américaine de Yao et al [275] jusqu'à 13.6 dans l'étude d'Al-Khalili [280](tableau90). La nôtre était estimée à 1.09 pour 100 pts /an (tableau34), une incidence inférieure à celles rapportés dans les études précitées mais qui reste légèrement supérieure à celle observée dans la cohorte chinoise de Chan et al estimée à 0.69 pour 100 patients /an [281] (tableau90). L'incidence des hémorragies mineures était très peu rapportée dans la littérature en raison de l'absence de conséquences cliniques sur les patients. Dans notre étude, leur incidence est estimée à 6.59 pour 100 pts/an supérieure à celle rapporté dans l'étude ROCKET-AF (2.5 pour 100 pts /an) et l'étude d'Al-Khalili (3.6 pour 100pts/an) sinon elle reste très inférieure à celle rapportée par l'étude prospective Allemande de Beyer-Westendorf et al [287] portant sur les deux indications (FANV et MTEV) où on a marqué une incidence de 58.9 pour 100 pts / an.

D'une façon globale, certaines études de surveillance post-commercialisation ont rapporté des taux de saignements associés au rivaroxaban similaires à ceux rapportés dans l'essai ROCKET-AF (14.6 pour 100 pts/an (HR 1.03 (IC à 95 % 0.96-31.11)) et 3,6 (HR 1,04 (IC à 95 % 0,90-1,20) pour les hémorragies totales (HT) et majeures (MB) respectivement)[15], [125], [288], [289], [290]. Cependant, d'autres études observationnelles en vie réelle ont rapporté des taux d'événements hémorragiques plus élevés [280] ou plus bas, le cas de notre étude et de celles de Gorst-Rasmussen et al et Chan et al [277], [281]. Ces différences d'incidence entre les études s'expliquent essentiellement par la différence du nombre de patient inclus dans les études ainsi que la différence dans les durées de suivi et les définitions d'hémorragies non superposables. D'autres facteurs comme les facteurs ethniques, environnementaux ainsi que les différences dans les facteurs de risque pour chaque population peuvent être derrière ces différences d'incidence.

Les hémorragies chez les patients sous rivaroxaban avec MTEV (n=21) de notre cohorte avaient une incidence à 9.5 pour 100 pts/an (tableau34) proche de celle rapportée durant les essais cliniques EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE estimées à 8.1 et 10.3 pour 100 pts/an respectivement (tableau90). Les hémorragies majeures étaient absentes pour notre cohorte, alors que dans les essais cliniques, on rapportait des taux à 1.1, 2.13 et 0.7 pour 100 pts/an pour les études EINSTEIN-DVT, PE et Extension respectivement [282], [283], [284] (tableau90). Dans l'étude d'Evans et al menée au Royaume Unis en 2020 et portant sur 1532 patients avec DVP et/ou EP, l'incidence des hémorragies majeures était de l'ordre de 8.3 pour 100 pts/an (tableau90). L'absence de complications hémorragiques majeures dans notre étude s'explique par le faible nombre de patients avec MTEV inclus (n=21). La même étude d'Evans a rapporté

une incidence à 36.2 pour les CRNMB nettement supérieure à la nôtre estimée à 4.76 pour 100 pts/an (tableau34) mais qui reste proche de celle de l'étude EINSTEIN-DVP et EINSTEIN-Extension à 7.3 et 5.4 pour 100 patients/an respectivement (tableau89).

b) Apixaban

Concernant l'apixaban (n=35), l'incidence des hémorragies était à 5.71 pour 100 patients/an (tableau 35) proche des résultats de la littérature où on a rapporté dans les essais cliniques AMPLIFY [285] une incidence à 4.2 pour 100 pts/an (tableau90) et dans l'étude d'Al-Khalili 8.7 pour 100 patients/an [280](tableau90).

Dans la littérature, plusieurs études ont conclu à la sécurité de l'Apixaban par rapport au Rivaroxaban, en particulier pour les hémorragies majeures, notamment les hémorragies gastro-intestinales [275], [276], [280] (voir tableau90), Une caractéristique également constatée dans notre étude où l'incidence des complications hémorragique globales pour l'apixaban était inférieure à celle du rivaroxaban (5.71 vs 7.69 pour 100 patients/an).

4. Les facteurs de risque de survenus des évènements hémorragiques et étude de la sécurité des AOD par mesures de l'activité anti-Xa

a) Rivaroxaban :

➤ Age :

Selon le tableau 37, les patients de notre cohorte avec des manifestations hémorragiques étaient plus jeunes que ceux sans hémorragies (moyenne d'âge à 63 versus 68 ans) mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Les patients âgés de plus de 75 ans représentaient le tiers des patients avec des saignements (3/9) cependant il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes d'âge chez les patients compliqués et non.

L'analyse de régression univariée et multivariée (présenté dans les tableaux 37 et 43 respectivement) du risque hémorragique n'a pas démontré d'association entre l'âge et les évènements hémorragiques (OR : 0.980 95% IC : 0.946-1.019, p=0.334). Cependant, la comparaison des concentrations d'AXA au pic et creux entre les sujets âgés ≥ 75 ans et ceux inférieure à 75 ans (voir tableau 53) a montré une augmentation des taux plasmatique du rivaroxaban, statistiquement significative chez les patients âgés plus de 75 ans (p=0.023 et 0.031 au creux et pic respectivement).

D'après les données de la littérature, l'âge avancé augmente à la fois le risque ischémique (en particulier les AVC) et le risque hémorragique [266], [291]. Chez les patients âgés atteints

de FA, les anticoagulants préviennent les AVC et les ES. À ce jour, les AOD sont le traitement de première intention pour la prévention des AVC et se caractérisent par un profil pharmacologique meilleur en les comparants aux AVK. Le profil d'efficacité et de sécurité des AOD chez les patients âgés plus de 75 ans a été analysés dans les essais cliniques [292]. En effet, la sous-analyse de groupe de l'étude ROCKET-AF a révélé que chez les patients âgés (≥ 75 ans ; $n = 6\ 229$), les taux d'hémorragie majeure étaient de 4,63 pour 100 pts/an contre 2,74 chez les patients plus jeunes prenant du rivaroxaban [293]. L'analyse secondaire des essais contrôlés randomisés [10], [11], [12], [294] indiquent que, comme on pouvait s'y attendre, des taux de médicaments ou des effets anticoagulants plus élevés sont associés à des taux de saignement plus élevés, et des taux plus faibles à des taux d'AVC thromboemboliques plus élevés. Les changements pharmacocinétiques liés à l'âge contribuent à l'augmentation âge dépendante des taux de saignement sous les anticoagulants. Par ailleurs, l'étude pharmacocinétique de Kubitza chez des sujets sains sous rivaroxaban 10mg a noté que l'aire sous la courbe concentration (AUC) était 41 % plus élevée chez les personnes âgées plus de 75 ans que chez les personnes âgées de 18 à 45 ans. L'inhibition de l'activité du facteur Xa (AXA) et l'allongement du temps de prothrombine (TP) étaient également plus élevés. Ces changements ont été attribués à une diminution de la clairance du rivaroxaban principalement due à une diminution de la fonction rénale, et l'influence de l'âge n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente, bien qu'il ne puisse être exclu par ces données [179].

L'évaluation de l'effet pharmacologique intrinsèque de l'âge sur la réponse anticoagulante aux AOD *in vivo* est difficile, car il est impossible de déterminer séparément l'effet des cofacteurs individuels qui influencent l'exposition au médicament, notamment le déclin de la fonction rénale, la modification de la masse corporelle, les co-médicaments et la maladie. Pour pallier à cela, Kampouraki et al ont comparé l'activité pharmacologique du rivaroxaban dans des groupes de sujets de sexe masculin âgés et jeunes sains, *ex-vivo*. Parmi les sujets âgés de cette étude, 72 % étaient âgés de 78 ans et plus, représentatifs de l'âge de la population âgée atteinte de FA qui se voit prescrire un traitement anticoagulant. Aucun des sujets de l'étude n'a utilisé de médicaments affectant l'hémostase ou interagissant avec le mode d'action du rivaroxaban. En effet, cette étude a démontré que le rivaroxaban a produit un prolongement plus important sur le TP de façon plus significative chez les sujets âgés que les jeunes, cependant les moyennes de l'AXA entre les deux groupes n'étaient pas différentes ($89.7 \pm 13.5\%$ v $85.5 \pm 16.6\%$ chez les jeunes et les âgés respectivement ; $p = 0.281$) [295].

Dans l'étude de Garbayo et al, le taux d'incidence des hospitalisations pour les saignement liés aux AOD a été rapporté comme étant de 3,44 pour 100 pts/an (IC à 95 % : 2,35 à 4,86),

avec 87 % des admissions parmi les âgées de ≥ 75 ans, reflétant à la fois le profil d'âge des personnes chez qui ces médicaments sont prescrits et leur risque accru de saignement en raison de l'âge, de l'insuffisance rénale, des comorbidités et des médicaments concomitants [296].

Cependant, Dans la méta-analyse de Sardar et al des essais contrôlés randomisés (ECR), les AOD étaient associés à une efficacité égale ou supérieure aux AVK, sans saignement pertinent chez les patients âgés ≥ 75 ans [297]. D'autres études également ont montré qu'il n'y a pas d'association entre l'âge et les événements hémorragiques (RR: 0.93 95% IC : 0.74 - 1.17)[266], [298]. Aussi, Edupuganti et al ont démontré dans leur série de 82 patients avec saignement contre 361 sans hémorragie, qu'il n'y avait aucune différence d'âge ou de sexe entre les patients avec et sans complications hémorragiques associées au traitement par AOD [299].

Pour récapituler, les taux de saignement sont plus élevés chez les patients plus âgés que chez les plus jeunes, que ce soit dans les essais cliniques ou dans les études en vie réelle cependant il n'y avait pas d'association prouvée entre l'âge et la survenue des saignements avec la majorité des études.

L'âge des patients avec des manifestations hémorragiques dans notre cohorte était inférieure à celui des patients sans incidents et cela peut s'expliquer par le fait d'inclure les patients compliqués avec MTEV, une population qui se voit prescrire les AOD à un âge plus jeune. En effet la moyenne d'âge des patients avec saignement et une MTEV dans notre cohorte était 45 ans et celle avec FA était 68.51 ans proche de celle des patients sans saignements (68.70 ans). Le faible nombre d'évènements hémorragiques dans notre cohorte pourraient expliquer l'incohérence de nos résultats avec ceux de la littérature.

Malgré des concentrations d'AXA au pic et creux augmentées de façon significative chez les patients âgés 75 et plus, on n'a pas constaté une association statistiquement significative dans l'étude de régression binaire entre l'âge aussi bien en variable numérique qu'en catégorielle et le risque hémorragique, un résultat qui corrobore avec les données publiées dans la littérature [179], [266], [297], [298], [299].

➤ **Sexe :**

L'impact du sexe sur la sécurité et l'efficacité du rivaroxaban reste incertain.

Dans notre cohorte les événements hémorragiques touchaient aussi bien les hommes que les femmes (55% hommes contre 45% femmes) (voir tableau 37). La comparaison des concentrations a révélé des concentrations AXA plus élevées chez les femmes pendant cette différence n'était pas significative aussi bien au creux qu'au pic selon le genre (tableau 54). Également, l'étude de régression n'a pas démontré que le sexe pourrait être un facteur de risque associé à la survenue des incidents hémorragiques (tableau 37 et 43), des résultats qui sont

similaires aux données de la littérature. En effet, dans l'étude de Gulilat et al en 2021 évaluant l'association du sexe avec les événements cliniques, les risques à 90 jours d'hémorragie majeure n'étaient pas différents entre les femmes et les hommes âgés atteints de FA à qui on avait prescrit de l'apixaban ou rivaroxaban (N = 23 884 ; 55 % de femmes). La régression de Poisson après équilibrage des facteurs de risque des données avec le score de propension, a indiqué un rapport bénéfique/risque comparable pour les personnes âgées femelles et males [300].

Dans l'étude pharmacocinétique de Kubitzka (randomisée, en simple aveugle, contrôlée avec placebo et en groupes parallèles), l'auteur a voulu évaluer l'effet de l'âge et du sexe sur la PK et PD du rivaroxaban chez 34 sujets sains. Le sexe n'a pas eu d'influence significative [179].

En cohérence avec les données de la littérature [268], notre étude a montré que le sexe n'est pas associée à la survenue des hémorragies, néanmoins d'autres études sur l'efficacité et le profil d'innocuité des AOD en fonction du sexe sont nécessaires pour aider les cliniciens à mettre en œuvre le traitement anticoagulant le plus approprié et le plus adapté, chez les patients atteints de FA, de sexe masculin ou féminin.

➤ **Poids extrêmes (obésité et insuffisance pondérale)**

À l'heure actuelle, il n'est pas tout à fait clair si un poids corporel extrême (extrêmement élevé ou extrêmement faible) affecte les taux plasmatiques d'AOD et donc l'efficacité ou la sécurité des AOD. Les résultats des études sont controversés.

Obésité

Pour notre étude, on a mis en évidence que les concentrations d'AXA au pic chez notre population sous rivaroxaban étaient plus faibles de façon significative chez les patients avec un $IMC \geq 30$ Kg/m² de ceux avec un IMC compris entre 18 et 30 kg/m² ($p=0.023$)(tableau55), en cohérence avec de nombreuses études pharmacologiques, indiquant que l'obésité influence sur les variables pharmacocinétiques et donc diminue les taux plasmatiques [301], [302]. Dans une étude de modélisation pharmacocinétique/ pharmacodynamique d'une population sous rivaroxaban pour la prévention des TVP chez les patients subissant une arthroplastie totale de la hanche[302], la surface corporelle a affecté de manière significative le volume de distribution (Vd) du rivaroxaban. En effet, l'augmentation du poids entraîne l'augmentation de la surface corporelle qui a son tour produit une nette augmentation du Vd. Sachant que la concentration est en relation inverse avec le Vd ($C = D/Vd$, D : dose administrée du médicament, C : concentration du médicament), cela signifie que l'augmentation du poids et donc du Vd entraîne la baisse des concentrations médicamenteuses. L'auteur a cependant rapporté que cette influence du poids reste modérée. De même dans la revue systématique récente d'Alalawneh,

portant sur l'effet de l'obésité sur la pharmacocinétique du rivaroxaban, il a été constaté que cette dernière a un effet variable sur les différents paramètres pharmacocinétiques (Vd, CL and $t_{1/2}$) et le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence dans cette population car une baisse des concentrations et donc de l'activité anticoagulante peut survenir exposant le patient à un risque thrombotique[303]. Également, dans leur analyse rétrospective portant sur 38 patients obèses (Poids médian=135.5 Kg), Piran et al ont rapporté que 21 % des patients pesant plus de 120 kg avaient une concentration plasmatique au pic inférieure à la plage d'exposition thérapeutique habituelle de traitement correspondant à chaque AOD, ce qui confirme de nouveau que l'obésité expose plus à un risque thrombotique par baisse des taux plasmatique [303].

Cependant, dans une petite étude menée chez des sujets sains de sexe masculin et féminin de poids compris entre 45 et 173 kg, avec 12 patients dans le groupe obèse avec IMC moyen de $43,5 \pm 4,2$ kg/m², la pharmacocinétique et dynamique du rivaroxaban 10 mg étaient inchangées, suggérant que le médicament peut être utilisé à dose fixe quel que soit le poids. D'autant plus qu'il n'y avait pas de différences dues au poids corporel dans l'incidence ou la nature des événements indésirables chez les volontaires sains étudiés [304]. Pareil, dans une étude récente de Russo et al [305], parmi les 58 patients présentant une obésité extrême (IMC ≥ 40 kg/m²) et une FA, neuf patients (15,5 %) ont présenté des concentrations plasmatiques en AOD en dessous de la marge d'expositions attendues. Parmi ces patients, selon l'analyse logistique multivariée, le seul prédicteur indépendant des taux plasmatiques d'AOD hors limites attendues était la prescription inappropriée d'AOD à faible dose (Hazard ratio = 29,37 ; $p = 0,0002$). Selon ses résultats, l'obésité extrême n'a pas d'impact significatif sur les taux plasmatiques d'AOD [305].une constatation confirmée par une autre étude prospective, menée la même année, où l'obésité n'a pas affecté les taux plasmatiques de rivaroxaban chez des patients atteints de MTEV [306].

Dans notre étude, l'étude de régression n'a pas révélé une association statistiquement significative entre le poids ou l'IMC et les événements hémorragiques (tableau 37 et 43). L'IMC moyen des patients avec saignements était à 25.3 Kg/m² contre 28.3Kg/m² chez ceux sans saignements. Pareil pour le poids dont la moyenne était moins élevée chez les patients compliqués (69 vs 76 Kg), d'autant plus que la totalité de nos patients avec saignement avait un poids compris entre 50 et 100Kg.Cela signifie que l'obésité ne peut être un facteur de risque d'évènements hémorragiques mais plutôt un facteur de risque de manifestations thrombotiques liées à la baisse des taux plasmatiques des médicaments chez les obèses et donc affecter l'efficacité.

Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature qui ont conclu à l'absence de relation entre l'obésité et le risque de saignements. En effet, les essais EINSTEIN [307] et ROCKET-AF [11] ne tenaient pas compte du poids corporel ou de l'IMC dans les critères d'exclusion. Aucun des deux essais n'a trouvé de relation entre le poids ou l'IMC et la survenue d'effets indésirables cliniques. Le RCP du rivaroxaban indique que lorsque le médicament a été administré à des individus avec des poids extrêmes, une faible influence sur les concentrations de rivaroxaban a été observée (<25%), suggérant qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire [89] mais des doutes subsistent sur l'efficacité d'une dose fixe pour les patients obèses morbides (IMC ≥ 35 kg/m² souffrant de problèmes de santé liés à l'obésité, ou d'IMC ≥ 40 kg/m²). Dans la cohorte de Martin et al en 2021 portant sur 100 patients atteints de FA ou de MTEV, pesant > 120 kg et recevant le rivaroxaban, les auteurs n'ont trouvé aucune relation significative entre les concentrations d'AOD au pic ou au creux, poids, IMC ou fonction rénale et les événements cliniques[185].

Selon nos résultats, les concentrations de rivaroxaban étaient significativement plus basse chez les obèses exposant les patients de cette population à un sous dosage et donc à un risque thrombotique. Ainsi nous recommandons vivement un suivi biologique chez cette population afin de vérifier les taux plasmatiques.

➤ **Insuffisance pondérale**

Dans les poids extrêmes, à côté des patients obèses, on trouve les patients en insuffisance pondérale, dont la prévalence est plus élevée en Asie [308], [308], [309], [310], avec une représentation limitée dans les essais multicentriques ayant validé les AOD [309], [311].

Les données des études post-commercialisation concernant les niveaux d'AOD chez les patients de poids corporel extrêmement faible font toujours défaut [312].

Dans notre cohorte de patients sous rivaroxaban, les insuffisants pondéraux n'étaient pas nombreux (n=3) (tableau56). L'étude comparative entre ces insuffisants pondéraux et ceux normaux présentée sur le tableau 57, a montré des taux d'AXA aux creux plus élevés chez les insuffisants pondéraux mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Ce résultat concorde avec le principe qu'un faible poids augmente l'exposition à des concentrations élevées de médicament par baisse du volume sanguin et donc du Vd et donc expose au risque de surdosage et de survenue d'évènements hémorragiques. Cependant, dans l'étude pharmacocinétique de Kubitza, aucune différence significative dans les taux plasmatiques, ni l'incidence d'effets indésirables liés au poids corporel (fourchette de 45 à 173 kg) n'a été observée chez des volontaires sains des deux sexes avec l'utilisation d'une dose fixe de rivaroxaban (10 mg, la moitié de la dose recommandée pour la prévention des AVC dans la

FA) [304] ce qui rejoint nos résultats qui ont montré que l'augmentation des concentrations chez cette population n'était pas significative.

Par ailleurs, dans notre étude comparative entre les patients ayant développé ou pas des saignements (tableau37), parmi les 17 patients avec un poids ≤ 60 Kg, deux uniquement ayant développé un saignement et la différence entre les groupes de poids supérieures et inférieure à 60 kg n'était pas statistiquement significative, d'autant plus que le poids ou l'IMC n'ont pas montré de corrélation avec les évènements hémorragiques en étude de régression. Des résultats corroborant avec ceux d'autres études dans la littérature qui ont conclu à la sécurité du rivaroxaban chez les insuffisants pondéraux [304], [305], [313], [314].

D'après nos résultats, le rivaroxaban n'a pas démontré une baisse d'innocuité chez les insuffisants pondéraux, néanmoins les patients avec un faible poids peuvent être exposé à l'augmentation des concentrations et donc au risque de survenue de complications hémorragiques. De ce fait nous suggérons une surveillance biologique par mesure de l'activité anti-Xa chez cette population à risque. A côté du risque liée à l'AOD, il faut prendre en considération que certains travaux ont observé des taux de saignement accrus chez les patients pesant < 50 kg avec des taux de mortalité plus élevés chez ces patients par rapport aux patients pesant entre 50 et 100 kg qu'ils les ont expliqué par la présence d'affections sous-jacentes telles que le cancer, qui est également associé à un risque accru de récurrence et de saignement pendant le traitement de la MTEV [315].

➤ L'insuffisance rénale (IR)

Tous les AOD dépendent dans une certaine mesure de l'élimination rénale et par conséquent, toute diminution du DFG peut affecter l'élimination du médicament. L'impact d'une modification de la fonction rénale va dépendre de l'AOD considéré. Concernant le rivaroxaban, l'excrétion rénale constitue 36 % de l'élimination du médicament et donc son utilisation chez les patients atteints de maladies rénales chroniques (IRC) peut être un challenge. En effet, l'élimination rénale est modérée mais une accumulation reste possible [316], augmentant le risque des saignements. De plus, les patients atteints d'une maladie rénale avancée présentent un risque initial plus élevé de saignement en raison d'une urémie provoquant un dysfonctionnement plaquettaire [317].

Puisque les essais cliniques de rivaroxaban ont exclu les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 30 ml/min, le RCP du rivaroxaban a insisté sur l'évaluation de la fonction rénale du patient qui doit être systématiquement avant la mise en route du traitement. Le RCP et les lignes directrices actuelles recommandent un ajustement de la dose du

rivaroxaban vers une posologie réduite pour un DFG en dessous de 50 ml/min/1.73m². Le rivaroxaban est contre indiqué en cas d'IR terminale (DFG ≤ 15ml/min/1.73m²) [89].

L'étude de corrélation sur le tableau 81 de notre travail a montré une relation inverse moyenne statistiquement significative entre les taux d'AXA au creux et pic et le DFG (creux : $r = -0.285$, $p = 0.09$ / pic : $r = -0.428$, $p = 0.018$ pour les posologies 20 et 15mg respectivement), une corrélation également constaté dans l'étude récente de Sin et al où on a objectivé cette relation inverse qui n'était statistiquement significative qu'au creux ($r = 0.391$, $p = 0.001$) [318]. Cela signifie que le déclin de la fonction rénale augmente les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, un impact qu'on a pu le constater en analysant les données des tableaux 57 et 58 où les taux d'AXA était plus élevés chez les IR que les sujets avec fonction rénale préservées (tableau 57), d'autant plus la baisse des concentrations augmente avec l'intensité de l'IR (tableau 58). Cette augmentation n'était pas statistiquement significative mais en accord avec les travaux menés dans la littérature. D'emblée, les études pharmacocinétiques menées par Kubitza et al ont démontré une accumulation du rivaroxaban chez les patients atteints d'insuffisance rénale ayant reçu une dose de 10 mg par jour où l'ASC (AUC) augmente de 1,44 à 1,64 fois en cas d'insuffisance rénale légère à sévère respectivement. Cependant, l'auteur a conclu que l'influence de la fonction rénale sur la clairance du rivaroxaban était modérée, même chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère [319].

Concernant les études en vie réelle, dans le travail récent de Sin et al portant sur 92 patients, les taux d'AXA au pic et creux ont été mesurés chez des patients avec les différents stades d'IR. L'auteur a retrouvé des taux d'AXA aux creux significativement plus élevés chez les patients avec IR sévères que ceux avec une IR modérée et légère (66.0 ± 34.9 ng/ml vs. 35.7 ± 24.7 ng/ml vs. 34.7 ± 26.2 ng/ml, respectivement, $p = 0.005$). Cependant le taux au pic était numériquement plus élevé mais sans qu'il soit statistiquement significative (330.8 ± 116.1 ng/ml vs. 250.5 ± 118.1 ng/ml and 291.8 ± 114.7 ng/ml $p = 0.098$) [318]. De même, L'étude de Sakaguchi et al portant sur 94 patients Japonais recevant le rivaroxaban 10 et 15 mg avec différents stade d'IR a démontré un niveau d'AXA au pic différent significativement chez les patients avec un DFG de (15 à 29, 30 à 49, 50 à 79 et ≥ 80 mL/min ($2,51 \pm 0,83$, $1,72 \pm 0,76$, $2,05 \pm 0,82$ et $1,66 \pm 0,51$ UI/mL, respectivement ; $p = 0,004$) [320]. Comme Sakaguchi, Tobe a également objectivé une augmentation statistiquement significative des taux d'AXA au pic chez les IR sévères (IR modérée : 1.72 ± 0.76 IU/mL, IR sévère : 2.51 ± 0.83 IU/mL; $p = 0.003$) [321].

Concernant l'association entre l'IR ou DFG et les évènements hémorragiques, notre analyse de régression univariée n'a pas démontré que l'IR pourrait être un facteur prédictif

d'incident hémorragique (OR 0.993 95% : 0.972-1.016, $p=0.562$) (tableau 41), bien que le DFG était faible chez les patients avec saignement que ceux sans saignement (69 vs 76 ml/min, $p=0.565$ pour les patients avec et sans saignement respectivement) (tableau 41). De plus, l'analyse de régression logistique multivariée (tableau 43) a exclu le DFG de l'équation et n'a pas démontré une association ($p=0.586$).

Nos résultats rejoignent ceux de l'étude de Sakagushi qui en dépit que les patients ayant présenté un saignement majeur ($n = 3$) ou non majeur ($n = 19$) présentaient une clairance de la créatinine de base inférieure (46,2 ml/min contre 58,8 ml/min, $p = 0,024$ respectivement), les analyses de régression n'ont pas démontré qu'une fonction rénale de base inférieure était associée à un risque accru d'hémorragie majeure [320]. De même dans l'étude de Ballerie, mené chez 146 patients sous rivaroxaban ($n=77$) et apixaban ($n=69$), la clairance de créatinine n'était pas associée à des concentrations AXA hors marge thérapeutique [306]. Cependant, l'analyse univariée de l'étude de Brook et al a révélé que la clairance de créatinine réduite était un facteur de risque de saignements hémorragiques (DFG 30-59 ml/min/1,73 m², $p = 0,042$) [325]. Également, dans l'étude Edupuganti, lorsque l'on compare les patients présentant des saignements et ceux sans complications hémorragiques, le nombre de ceux avec insuffisance rénale était statistiquement plus élevée chez ceux avec saignement ($p < 0,01$) [299].

A l'optique de nos résultats, nous appuyons les recommandations des guidelines de la nécessité d'utiliser avec prudence le rivaroxaban chez les insuffisants rénaux. L'évaluation de la fonction rénale est indispensable pour décider la justesse de la prescription et écarter les contre-indications, adapter la posologie et même pour le suivi durant la période de traitement en particulier en cas de prescription à long terme. La mesure de l'activité anti-Xa s'avère utile chez l'insuffisant rénal pour apprécier l'exposition au médicament qui peut être augmentée par phénomène d'accumulation.

➤ Insuffisance hépatique

Tous les AOD dépendent, à des degrés divers, du foie pour leur élimination d'autant plus qu'ils interfèrent avec les processus hémostatiques normaux (ce qui augmente le risque de saignement) [186]. De plus, les maladies hépatiques chroniques sont associées à une altération substantielle de la cascade de coagulation et des processus de métabolisme des médicaments, c'est pourquoi les patients atteints d'une maladie hépatique chronique courent un risque plus élevé d'hémorragies et d'événements thrombotiques [322].

Seulement 3% de notre population avaient des ASAT et ALAT élevées (tableau 21). Les taux d'AXA au creux et pic étaient numériquement plus élevés chez ce groupe mais sans atteindre une signification statistique (tableau 59,60). Un résultat similaire a été obtenu dans l'étude de Semmler et al qui ont constaté que les taux d'anti-Xa au pic étaient significativement plus élevés chez les patients atteints d'une maladie hépatique plus avancée, expliquant potentiellement l'augmentation de l'incidence des saignements dans ce groupe[188]. Dans le travail d'Edupuganti précité, le nombre de patients avec insuffisance hépatique en comparant les patients présentant des saignements et ceux sans saignements, a montré une augmentation modérée chez les patients compliqués qui était statistiquement significative ($p = 0,03$) [188].

Pour notre cohorte, il n'y avait pas de différence significative entre les taux des ASAT et ALAT entre les patients avec et sans saignement et l'étude de régression n'a pas démontré une association entre ces marqueurs hépatiques et les incidents hémorragiques (tableau 41). Un résultat en accord avec les données de la littérature qui ont conclu à la sécurité et l'efficacité des AOD chez les patients atteints de FA et de maladie hépatique chronique. En effet, les AOD en tant que classe étaient associés à des risques plus faibles d'hospitalisation pour accident vasculaire cérébral ischémique/embolie systémique et hémorragie majeure par rapport à la warfarine chez les patients avec une atteinte hépatiques [323], [324].

Néanmoins, important à souligner que les insuffisants hépatiques chroniques ou sévères manquaient dans notre. Ainsi nos résultats doivent être interprétés avec prudence. Le risque de saignement persiste chez les patients avec hépatopathie, une population à risque chez qui un suivi par mesure de l'activité anti-Xa pourrait améliorer la sécurité du rivaroxaban et prévenir les complications hémorragiques.

➤ TP et TCA et leurs dérivés

A partir du tableau 29 , le TP et le ratio TQ ainsi que l'INR présentaient une corrélation forte et significative avec l'AXA allant de 56% à 65% au creux et pic ($p < 0.001$). Des résultats semblables ont été rapportés par l'étude de Seiffge qui a montré que le taux plasmatique de rivaroxaban était bien corrélé aux valeurs de l'INR [195]. Concernant le TCA et son ratio, ils présentaient une corrélation moyenne ($\approx 22\%$) statistiquement significative au pic uniquement (tableau 29).

Dans notre cohorte, La moyenne des TP, INR et RatioTQ ne présentaient pas de différence significative entre les patients avec et sans saignements (tableau41). Par ailleurs, l'étude de régression univariée n'a pas démontré d'association entre TP, ratio TQ, INR ainsi que le TCA et son ratio et la survenue d'incidents hémorragiques (tableau 41). Notre résultat est en désaccord avec celui rapporté par l'étude d'Edupuganti et al. Les auteurs ont comparé les

résultats des tests de laboratoire de 82 patients avec des saignements contre 361 sans saignements associés aux AOD. Un TP et TCA prolongés en même temps ont montré une bonne corrélation avec les complications hémorragiques chez les patients recevant du dabigatran (91,7%) et du rivaroxaban (41,2 %) [299].

➤ **Les antécédents hémorragiques :**

Les antécédents hémorragiques étaient présents chez 8% de notre cohorte (tableau17). Selon le tableau 40, les antécédents hémorragiques dans notre série ne présentaient pas de différence significative entre les patients avec et sans saignement ($p=0.892$) et n'ont pas été associés au risque de survenue à l'étude de régression univariée (OR= 0.860, 95% IC : 0.97-7.600, $p=0.387$). Très peu d'études ont rapporté une association entre les antécédents de saignements et leur survenue sous AOD. Dans l'étude rétrospective de Brook portant sur 658 patients sous AOD, aussi bien l'analyse de régression univariée (HR= 3.69 (1.26-10.79), $p=0.017$) que multivariée (HR=3,52, IC 95 % : 1,22-10,17, $p = 0,011$) ont révélé que les antécédents de saignement est un facteur de risque de saignement [325]. Dans la sous-analyse de groupe des patients sous Edoxaban (N= 615) de la cohorte de Moret et al portant sur 1259 patients sous AOD, les antécédents d'hémorragie se sont révélés être un facteur de risque également pour toutes les complications hémorragiques, avec un HR de 2,47 (IC 95 % : 1,32–4,61, $p = 0,005$) [326].

➤ **Score CHA2DS2-VASC et HAS-BLED**

Le score CHA2DS2-VASC moyen de nos patients avec FA à long terme sous rivaroxaban et complication hémorragique était à 3 ± 1.15 contre 3.41 ± 1.16 chez ceux sans saignement mais la différence n'était pas significative aussi bien en variable quantitative que catégorielle (tableau 38). Notre analyse de régression univariée et multivariée n'a pas montré de corrélation entre le score CHA2DS2-VASC comme variable numérique ou en catégorie et les événements hémorragiques (OR : 3.650, 95% IC : 0.739-18.02, $p=0.112$). La majorité des études évaluant les facteurs prédictifs de risque de saignement n'ont pas rapporté de relation entre le score thrombotique CHA2DS2-VASC et les saignements.

Les patients sous anticoagulants oraux pour une FA doivent bénéficier du calcul du score HAS-BLED. Un score ≥ 3 indique un haut risque d'hémorragie et appelle à la vigilance lors de l'introduction du traitement si celui-ci s'avère indiqué. Ce score a été inclus aux recommandations de l'ESC concernant la prise en charge de la fibrillation auriculaire [155], [270]. Dans notre cohorte de patients avec FA sous rivaroxaban, la moyenne du score hémorragique HAS-BLED était à 1.38 ± 0.663 avec uniquement 4.39 % de patients avec un score ≥ 3 . La moyenne du score était plus élevée chez les patients avec saignement que ceux sans

mais la différence n'était pas significative. Pareil pour la répartition en groupes (tableau 39), l'analyse de régression univariée n'a pas révélé de relation entre un score HAS-BLED \geq 3 et la survenue des hémorragies. Aucune des études évaluant les facteurs de risque associés aux saignements n'a montré une association entre ce score et les saignements à l'exception de l'étude Espagnole multicentrique récente de Caravaca et al, portant sur 1433 patients sous rivaroxaban avec un scores HAS-BLED moyen à 1.6 ± 1.0 , l'analyse multivariée a démontré que le score HAS-BLED étaient associé à un risque plus élevé d'hémorragie majeure (OR : 2.25, IC 95% : (1.41–3.59); $p = 0.001$] [327].

En confrontant nos résultats à ceux de littérature, le score thrombotique CHA2DS2-VASC ne semble pas qu'il puisse être un facteur de risque de saignement puisqu'il est plus un score regroupant les facteurs de risques thrombotiques. Cependant, le score hémorragique HAS-BLED doit être pris en considération car même si pour notre étude ne s'est pas associé à la survenue des saignements, il était plus élevé chez les patients compliqués.

➤ **Posologie :**

Dans notre étude, la dose réduite chez les patients sous Rivaroxaban était utilisée chez 27 % patients (tableau 15). La comparaison des concentrations entre les patients des deux doses n'a pas révélé de différence significative (tableau 62). L'étude de régression n'a pas démontré de corrélation entre la posologie et le risque de survenue de saignement (OR : 0.711, 95% IC : 0.166-3.041, $p=0.645$) (tableau39) suggérant que la sécurité des AOD ne dépend pas de la dose. Contrairement à la perception selon laquelle l'anticoagulation à faible dose est une option plus sûre, de nombreuses études suggèrent que l'anticoagulation à faible dose est associée à une augmentation des saignements. Le cas de l'étude de Brook dont l'analyse univariée et multivariée ont objectivé chez les patients sous une dose réduite une association aux saignements ($p = 0,023$) par rapport à ceux recevant une anticoagulation à dose complète [325]. Cela s'explique peut-être par le fait que l'anticoagulation à faible dose est plus couramment utilisée chez les patients à haut risque de saignement présentant des comorbidités telles qu'un âge avancé, une insuffisance rénale et un risque de chute plus élevé. Il est important de noter que cela souligne que l'anticoagulation à faible dose n'atténue pas le risque de saignement chez ces personnes.

Cela souligne la problématique des résultats contradictoires dans les études internationales menées en vie réelle concernant la sécurité des AOD à faible dose [328], [329]. Ellis et al ont rapporté un taux de saignement global plus élevé chez leurs patients sous rivaroxaban 15 mg par rapport à 20 mg (4,2 contre 2,5 pour 100 patients /an) [328]. Tandis que

d'autres études ont révélé des taux de complications similaires avec les AOD à dose complète et à faible dose, quelle que soit la pertinence du dosage [330], [331].

En fin de compte, l'évaluation du risque de saignement doit être réalisée indépendamment de la dose d'anticoagulation prescrite, car une anticoagulation à faible dose n'annule pas les risques hémorragiques chez ces patients.

➤ Les interactions médicamenteuses

L'analyse des co-médications observées dans notre étude a montré que 11.56 % des patients prenaient au moins un autre médicament présentant une interaction pharmacodynamique avec l'AOD, et 45 % un médicament pouvant présenter une interaction pharmacocinétique. Parmi les médicaments à risque d'interaction et retrouvés les plus fréquemment associés au Rivaroxaban, on observe les antiarythmiques (31.1%), les statines (28.6%), les AINS (5.6%) et l'AAS (4.4%) (tableau 39). Le taux de co-administration par aspirine est ici bien moins importante que celui observé dans l'étude ROCKET-AF réalisée chez les patients présentant une FANV, où l'aspirine était utilisée chez 35% des patients [234].

Dans notre cohorte, deux patients parmi les cinq qui étaient sous AAS ont présenté un évènement hémorragique. L'analyse univariée a démontré une association entre la prise simultanée d'AOD et d'AAS et la survenue d'évènements hémorragiques avec un (OR à 9.524, IC 95% : 1.260-66.698).

En effet, l'association de l'AAS avec une anticoagulation orale peut être indiquée chez les patients porteurs de certains dispositifs (ex., dispositifs d'assistance ventriculaire gauche) ainsi que chez les patients atteints de FANV et/ou de MTEV qui présentent un syndrome coronarien aigu (SCA) et/ou subissent une intervention coronarienne percutanée (ICP) [332], [333]. Le rivaroxaban est approuvé pour le traitement des patients atteints de SCA récent en association avec des médicaments antiplaquettaires [334]. Pour cette raison, l'interaction des AOD avec les médicaments antiplaquettaires revêt une importance clinique. Chez les patients atteints de FA subissant une ICP, il est recommandé une trithérapie avec aspirine, antagoniste P2Y12 et anticoagulation orale [146], [335], [336]. Cependant, ce traitement est associé à un risque 3 à 4 fois plus élevé de complications hémorragiques [128], [337], [338].

Les données de la littérature à propos de l'association de la prise simultanées d'AAS aux évènements hémorragiques sont contradictoires. Dans une étude de cohorte basée sur un registre aux USA portant sur 1107 patients sous AOD en association avec AAS, comparée à 2173 patients sous AOD seul et suivi pour une durée médiane de 12 mois, les patients appariés prenant l'AOD avec l'AAS ont présenté davantage d'évènements hémorragiques totaux que ceux traités en monothérapie par un AOD (31.6 saignements contre 26.0 saignements pour 100

patients/an, $P = 0,01$)[339]. Dans une autre étude rétrospective Américaine portant sur 6004 patient sous AOD dont 2908 étaient associé à l'AAS, le taux de saignement était plus élevé dans le groupe exposé par rapport au groupe non exposé (HR 1,30, IC à 95 % (1,11-1,52)) après avoir utilisé les scores de propension pour équilibrer les caractéristiques de base dans les deux groupes [340]. De même, Le traitement antiplaquettaire concomitant était un facteur de risque de saignement dans l'étude de Brook (HR= 2,62, 95% IC : 1,11-6,20, $p=0,028$)[325]. L'étude descriptive récente 2023 de Kanaan et al a rapporté que la prise concomitante d'AOD avec des antiplaquettaires est l'un des facteurs de risque constaté chez les patients qui présentaient des événements hémorragiques pendant un traitement par AOD [341]. Bien que le rivaroxaban n'augmente pas l'effet antiplaquettaire de l'aspirine et que l'aspirine ne modifie pas l'effet du rivaroxaban sur l'inhibition de l'activité du fXa [342], leur association chez les patients atteints de thromboembolie veineuse (TEV) a été associée à une incidence 1,5 fois plus élevée des événements hémorragiques majeurs [343]. Ainsi, les lignes directrices récentes déconseillent l'utilisation prophylactique de l'AAS chez les patients présentant un risque accru de saignement avec l'utilisation concomitante d'anticoagulants[127], [344].

A l'opposition des études précédentes, d'autres études n'ont pas démontré une association évidente entre la prise simultanée d'AOD et l'ASS et la survenue de saignement. Une analyse Japonaise prospective d'un registre de patients sous AOD pour FA a également démontré un risque de saignement plus élevé chez les patients sous traitement antiplaquettaire concomitant par rapport à ceux sans traitement, cependant, une fois ajustés en fonction d'autres caractéristiques des patients, les enquêteurs ont déterminé qu'un traitement antiplaquettaire concomitant n'avait pas d'impact indépendant sur le risque de saignement. Néanmoins, les taux de saignements globaux plus élevés rendent prudent l'évaluation des risques liés à l'utilisation de plusieurs agents et la minimisation de la polypharmacie, le cas échéant. Pareil, dans l'étude de Sakaguchi, l'analyse de régression chez les patients ayant présenté un saignement n'a pas démontré qu'une utilisation des antiplaquettaires étaient associés à un risque accru d'hémorragie majeure [320].

Dans notre cohorte à l'exception de l'AAS, aucun autre médicament n'a présenté une association avec les événements cliniques. Toutefois, l'exposition globale à des médicaments uniques était faible et l'impact des différents schémas posologiques n'a pas été évalué. Des recherches plus approfondies sont nécessaires pour explorer l'impact des interactions médicamenteuses sur les événements indésirables à plus grande échelle. Il faut également souligner qu'il n'y avait pas d'inhibiteurs puissants de la PgP ou du CYP3A4, tels que les antifongiques azolés ou les inhibiteurs de la protéase du VIH, susceptibles d'augmenter

suffisamment l'exposition aux AOD pour entraîner une interaction cliniquement pertinente. Ces inhibiteurs puissants sont très « connus » et concernent peu de patients dans la population générale, il arrive donc rarement qu'ils soient associés aux AOD.

➤ **Les concentrations plasmatiques (AXA)**

Ces dernières années plusieurs rapports ont justifié l'intérêt de mesure des niveaux d'anti-IIa pour le dabigatran et d'anti-Xa pour l'apixaban et le rivaroxaban en pratique clinique [209], [345], [346], [347], [348]. Depuis 2015, quelques études ont tenté de décrire l'association entre les niveaux d'anti-Xa et les évènements cliniques dans la vraie vie. Un résumé des principales caractéristiques et résultats des études est présentés dans le tableau 91.

Tableau 91 : Résumé des principales études évaluant l'association entre les concentrations d'AXA et les évènements cliniques repérées dans la littérature

Auteur/ pays	Caractéristique étude Nombre patient Durée de suivi	Indication	Type AOD (N)	Tests de coagulation et temps d'échantillonnage	Evènements cliniques (N, incidence) et les taux plasmatique d'AOD
Sin et al Chine 2022 [344]	Prospective observationnelle N : 92 DS* : 36.1 mois [1-45]	FANV	Riva 20 mg : n=68 Riva 15 mg :n=24	Phase stable AXAcreux : 24h AXA pic : 2h	Evènements hémorragiques (n=27, 7.7%/an) AXA creux B/NB =59.8 ± 35.6 vs 41.1±29.2 ng/ml, (p=0.011) AUV (OR : 1.018,95% IC 1.004-1.033, p=0.014) AMV (OR : 1.020,95% IC 1.002-1.038,p=0.028) AXApic = 278.2±122.8 vs 286.9±123.6 ng/ml, p=1.00 Evènements thromboemboliques (n=5,1.3%/an) AXAcreux=30.3±14.8 vs 47.6±32.7 ng/ml, p=0.348 AUV (OR : 0.976,95% IC 0.935-1.018,p=0.257) AXApic = 230.0 ±120.0 vs 287.6±123.2 ng/ml, p= 0.336
Skornova et al République slovaque 2021 [349]	Prospective N=104(N=49 / T=55) DS : 15 jours	FANV	Dabi : n=9 Riva : n=22 Apix : n=18	AXAtb : au moment de l'hémorragie vs AXA creux et pic contrôle Anti-IItb : au moment de l'incident hémorragique vs AXA creux et pic contrôle Témoins : pic : Riva, Dabi :2h/ Apix :3h creux : Riva ;24h / Dapi, Apix : 12h	Evènements hémorragiques Dabi (n=9) Anti-Iitb vs AXAcreux : 261.4 ± 163.7 vs. 85.4 ± 57.2 ng/ml, P < 0.001 Anti-Iitb vs AXApic ctl : 261.4 ± 163.7 vs. 138.8 ± 78.7 ng/ml, P < 0.05 Riva (n=22) AXAtb vs AXAcreux ctl : 245.9±150.2 vs 52.5±36.4 ng/ml, p<0.001 AXAtb vs AXApic ctl 245.9±150.2 vs 177.6± 38.6ng/ml, p=0.13 Apix(n=18) AXAtb vs AXAcreux ctl : 311.8±142.5 vs 119.9±81.7 ng/ml, p<0.001 AXAtb vs AXApic ctl: 311.8 ±142.5 vs 210.9± 88.7ng/ml, p<0.05

Ballerie et al France 2021 [306]	Prospective observationnelle N : 146 (IMC \geq 30Kg/m ²) DS : 36*[0.4-132] mois (fin de la durée de l'étude)	MTEV	Riva : n=77 Apix : n=69	AXAtx : au moment visite P/P heure de prise [C] dans/sous/dessus marge thérapeutique(MT)	Evènements hémorragiques (MB=0, NMB : 11, 8%) Sous MT :0 dans MT :10 dessus MT :1 riva Evènements thromboemboliques (n=2, 1.63 %/an) Apixaban Sous MT :0 dans MT :2 dessus MT :0
Shin-Yi Lin et al Taiwan2022 [350]	Prospective, observationnelle N : 270 **DS : 1.52 \pm 1.20 ans	FANV	Apix	[C] creux (LC-MS) : 10h [C] dans/sous/dessus marge thérapeutique(MT)	Evènements thromboemboliques (n=9, 1.63%/an) **C creux= 96.3 \pm 53.8 ng/ml Sous MT :26 dans MT :228 dessus MT :16 AMV : [C] creux en dessous MT ; HR =6.63, [1.06–41.62], P=0.04 Evènements hémorragiques (n=14, 3.54%/ an)
Marvi et al République slovaque 2021 [351]	Prospective observationnelle N=62 DS : 30 \pm 15mois	FANV	Apix	[C]LC/MS/AXA creux : 12 \pm 1.5 h [C] (LC/MS/AXA) pic: 123 \pm 6min	Evènements hémorragiques (n=21 : 2 MB (3.2%), 19 minB (30.6%)) – LC–MS/MS creux : 96/101 ng/ml, p = 0.98 – LC–MS/MS pic: 221/211 ng/ml, p = 0.54 – anti-Xa creux : 77/80 ng/ml, p = 0.97 – anti-Xa pic: 192/180 ng/ml, p = 0.19 Evènements thromboemboliques (n=4, 6.4%) – LC–MS creux : 91/103 ng/ml, p = 0.44 – LC–MS pic : 153/219 ng/ml, p = 0.05 – anti-Xa creux : 74/80 ng/ml, p = 0.74 – anti-Xa pic 131/170 ng/ml, p = 0.09

Suzuki et al Japan 2020 [352]	Prospective observationnelle N=943 DS : 1 an	FANV	Apix	AXA creux : 10-14h G1 : AXA élevé ≥ AXA mediane G2: AXA bas < AXA mediane	<i>Evènements hémorragiques (n=17, 1.93%/an)</i> AXA creux (5 mg) : -G1 : 3 -G2 : 2 AXA creux (2.5 mg) : - G1 : 11 - G2 : 1 <i>Evènements thromboemboliques (n=13, 1.48%/an)</i> AXA creux (5 mg) : -G1 : 4 -G2 : 3 AXA creux (2.5 mg) : - G1 : 4 -G2 : 2
Siedler Allemagne 2022 [353]	Prospective observationnelle N=397 DS : 3 mois	FANV	Dabi=83 Apix = 251 Riva=20 Edo=43	Phase stable AXA creux (Dabi/Apix) : 12± 1 h AXA creux (Edo,Riva) : 24h ± 1h	<i>Evènements thromboemboliques (n=10, 3.3%)</i> AXA creux : 58.9 ±32.4 vs 95.9. ±67.6ng/ml, P = 0.006 <i>Evènements hémorragiques (n=10, 3%)</i> AXA creux : 95,3 ± 67,1 ng/ml vs 75,7 ± 67,6 ng/ml, P = 0,388
Bernier et al France 2020 [354]	Prospective observationnelle N=322 DS : 3 mois	FANV MTEV	Dabi= 84 Riva n=238	Dabi [C] LC-MS creux =10-16h Dabi [C] LC-MS pic =1-4h Riva [C] LC-MS creux = Riva [C] LC-MS pic =1-4h	<i>Evènements thromboemboliques (n=62, R= 45, D= 17)</i> [C]creux en dessous MT/ n=49 [C]pic en dessous MT : n= 273 <i>Evènements hémorragiques (n=26, R=19, D=7)</i> [C]creux au-dessus MT/ n=70 [C] pic au-dessus MT : n= 252
Nosal et al République Slovaque 2022 [355]	Prospective observationnelle N=43/T= 57 DS : 15 jours	FANV	Dabi =10 Riva= 13 Apix =20	AXAtes : au moment de l'incident thromboembolique vs AXA creux et pic contrôle Anti-IItes : au moment d'incident thromboembolique vs AXA creux et pic contrôle	<i>Evènements thromboemboliques</i> Dabi : AntiII-tes vs AXAcreux : 40.7 ±36.9 vs. 85.4 ±57.2 ng/ML, p= 0.040 AntiII-tes vs AXApic ctl : 40.7 ±36.9 vs. 138.8 ±78.7 ng/ML, p < 0.001 Riva : AXAtes vs AXAcreux ctl : 42.7 ± 31.9 vs. 52.5 ± 36.4 ng/ml, p=0.13 AXAtes vs AXApic ctl : 42.7 ±31.9 vs. 177.6 ±38.6 ng/ML, p < 0.001 Apix : AXAtes vs AXAcreux : 72.4 ±46.7 vs. 119.9 ±81.7 ng/ML, p= 0.035 AXAtes vs AXApic ctl : 72.4 ±46.7 vs. 210.9 ±88.7 ng/ML, p < 0.001

Moret Espagne 2022 [326]	Prospective Observationnelle N= 817 *DS : 13.7 mois	FANV	Edox= 615 Dabi=58 Apix= 131 Riva= 13	AXA creux : avant la prochaine prise pour chaque type d'AOD	<i>Evènements thromboemboliques (n=13, 1.28%/an)</i> Edox : AXA creux : HR= 3.73, 95% CI : 1.38–10.08, p = 0.009 <i>Evènements hémorragiques (MB : 37, 3.65%/an, CRNMB : 85, 8.37%/an)</i>
Limcharoen Thaïlande 2022 [356]	Prospective Observationnelle N= 71 *DS : 1 an	FANV	Apix	AXA creux : AXA pic : 2-4 h	<i>Evènements hémorragiques (n=14, 19.72%/an)</i> AXAcreux = 139.15 [IQR 109.49 -163.16] vs 108.14 [IQR 87.23-160.59] ng/ml, p=0.126 AXApix= 209.32 [IQR 145.23 – 285.45] vs 183.05 [IQR 147.08-247.03] ng/ml, p=0.470 AUV AXAcreux (OR : 1.01,95% IC 1.00-1.03, p= 0.038) AMVAXA pic (OR: 1.01,95% IC 1.00-1.02, p=0.050) <i>Evènements thromboemboliques (n=8,11.27%/an)</i> AXAcreux=146.25 [IQR 92.24 -163.22] vs 111.48 [IQR 89.61-156.92] ng/ml, p=0.604 AXApix= 200.52 [IQR 161.61 – 259.50] vs 183.05 [IQR 146.00-249.74] ng/ml, p=0.834
Gao et al Chine 2022 [357]	Rétrospective N= 167 DS : 1 an	FANV	Riva	[C]creux (LC-MS)	<i>Evènements hémorragiques (n=24, 14.4 2%/an)</i> [C]creux < 12ng/ml (HR= 0.68, 95% IC : 0.27 -1.69) p=0.41 <i>Evènements thromboemboliques (n=6, 3.6%/an)</i> [C]creux < 12ng/ml (HR= 13.85, 95% IC : 2.38 -80.64) p=0.002
Jakowenko USA 2020 [358]	Rétrospective observationnelle N= 606 DS : 1 an	FANV	Riva : 194 Apix : 412	AXAtb : au moment de l'incident hémorragique AXA creux : 24h	<i>Evènements hémorragiques (MB=146)</i> Apix Mediane AXAtb : 86 (< 20–317.5 ng/ml) vs 105 (< 20–323)ng/ml , p=0.37 Riva Mediane AXAtb: 110 (< 20–432 ng/ml) vs 60 (< 20–387.4) ng/ml, p=0.078

Wada et al Japon 2020 [359]	Prospective observationnelle N= 70 DS : 382 jours [109-688]	FANV	Dabi	Anti-IIa creux : 12 h Anti-IIa pic : 4h	Evènements thromboemboliques (n=2, 2.9%) [C]creux Au-dessus médiane :0 En dessous médiane : 2 [C] pic Au-dessus médiane : 0 En dessous médiane : 2 Evènements hémorragiques (MinB=3, 4.3%) [C]creux Au-dessus médiane :1 En dessous médiane : 2 [C] pic Au-dessus médiane : 1 En dessous médiane : 2
Testa et al Italie 2018 [18]	Prospective observationnelle N= 565 DS : 1 an	FANV MTEV	Apix= 208 Dabi = 185 Riva = 172	Phase stable Anti-II /AXA creux (Dabi/Apix) : 12h (565) AXA creux (Riva) : 24h Anti-II/ AXA pic : 2h (411)	Evènements hémorragiques (MB : 19(3.4%), CRNMB :6 (1.1%), MinB : 47 (8.3%) AXA pic: (OR = 2.7, 95% CI = 1.3–5.4), p<0.05 AXApic Au-dessus MT :15/77 Dans M : 27/244 En dessous MT : 10/90
Testa et al Italie 2019 [19]	Prospective Observationnelle N= 565 DS : 1 an	FANV MTEV	Apix= 208 Dabi = 185 Riva = 172	Phase stable Anti-II/ AXA creux (Dabi/Apix) : 12h (565) AXA creux (Riva) : 24h	Evènements thromboemboliques (n=10, 1.8%/an) AXA creux Au-dessus médiane : 2/10 En dessous médiane :8/10
Miklic et al 2019 République slovaque [360]	Prospective observationnelle N= 60 DS : 20 ± 12 mois	FANV	Riva	[C]creux LC/MS et AXA : 24 ± 1 h [C]pic LC/MS et AXA : 124 ± 8 min	Evènements hémorragiques (n=28 : MB=3, MinB : 25) [C] _{LC/MS} creux :48/34 (p=0.02) [C] _{AXA} creux :41/29 (p=0.02) Evènements thromboemboliques (n=3) Pas de relation entre [C] et les ET

Wada et al Japan 2018 [261]	Prospective Observationnelle N= 325 DS : 360 jours [103-667]	FANV	Riva= 156 Apix= 169	AXA creux :24h AXA pic : 4h	Evènements hémorragiques (MB N=3, 0.9%) (CRNMB n=21,6.5%) (HT= 34, 10.4%) Riva : C creux : 0.15/0.9UI/ml, p=0.07 C pic : 1.93/1.35UI/ml, p <0.01 Apix : C creux : 2.78/1.42 UI :ml, p<0.01 C pic : 4.05/2.43, p <0.01 Evènements thrombotiques (n=21,6.5%) Riva : C creux : 0.13/0.10 UI/ml, p=0.18 C pic : 1.87/1.36 UI/ml, p= 0.49 Apix : C creux : 1.41/1.48 UI /ml, p=0.53 C pic : 2.37/2.53 UI /ml, p =0.30
Sakaguchi et al Japon 2016 [320]	Prospective observationnelle N= 94 DS : 20 ± 12 mois	FANV	Riva	Phase stable AXA creux : 24h AXA pic : 2-4 h	Evènements hémorragiques (n=22, MB=3 (23.4%/an), CRNMB=19(14.6%/an)) Moyenne AXA pic = 2.40 ± 0.70 vs 1.84 ± 0.80 UI/ml, (p=0.001) AUV (HR: 1.92,95% IC 1.19-3.08, p=0.007) AMV (HR : 1.89,95% IC 1.15-3.12,p=0.012)
Sinigoj République slovaque 2015 [361]	Prospective observationnelle N= 44 DS : 358 ± 124 jours	FANV	Dabi	[C] LC-MS/MS [C] creux : 12± 1h [C] pic : 120± 5 min	Evènements thrombotiques : pas de corrélation Evènements hémorragiques (MinB n=10, 22.7%) C creux : 94/72, p=0.02 C pic : 186/162,p= 0.21
Reilly et al Essais cliniques internationals (RCT) 2014 [17]	Analyse de l'essai clinique RE-LY N=9183 DS : 2 ans	FANV	dabi	[C] LC-MS/MS [C] creux : 10-16 h [C] pic : 1-3 h	Evènements thrombotiques : (n=112, 1.3%) C creux : 80.6/78.3 Evènements hémorragiques (MB n=323, 3.8%) C creux : 116/75.
Bhagirath Essais cliniques internationals (RCT) 2017 [362]	Sous Etude pharmacocinétique de l'essai clinique AVERROES N=2392 DS : 1.1 ans	FANV	Apix	AXA creux :avant prochaine prise	Evènements thrombotiques : (n=24, 1.0%) Model de Régression Cox : pas de relation entre AXA et TE (p=0.44) Evènements hémorragiques (MB n=34, 1.4%) (CRNMB n=73, 3.1%) (MinB n=16, 7, 7%) Model de Régression Cox : relation entre AXA et MinB (p=0.01), pas avec MB (p=0.58)

*Dabi: Dabigatran, Riva : Rivaroxaban, Apix : Apixaban, [C] : concentration, RCT : Randomised clinical trial, AXAtb : AXA at the time of bleeding
AXAtes: AXA moment incident thromboembolique, DS: durée de suivi*

Dans notre étude la médiane des concentrations AXA creux chez les patients avec saignement était inférieure d'une manière très statistiquement significative par rapport à ceux sans saignement (20 vs 42 ng/ml, $p=0,002$) (tableau 42). Un résultat qui ne concorde pas avec les constatations de nombreuses études [318], [326], [353], [360] qui ont rapporté des concentrations au creux plutôt plus élevés chez les patients avec saignement (voir Tableau 91). Cette incohérence pourrait être attribuée au fait que les incidents hémorragiques chez notre population n'étaient pas attribués à un surdosage aux AOD mais plutôt à d'autres facteurs de risque comme la prise simultanée de l'aspirine. Ceci peut être également lié au nombre relativement faible des patients inclus à l'étude mais surtout l'effectif réduit de patients avec des complications hémorragiques durant la période de l'étude.

Cependant notre étude de régression univariée a montré que l'AXA creux en tant que variable numérique était associée à la survenue des événements hémorragiques (OR=1.0770, IC 95% : 1.014-1.129, $p=0.013$) (tableau42) autrement dit l'augmentation de l'AXA au creux d'une unité augmenterait d'un facteur de 1.078 le risque de survenue d'hémorragie. L'analyse de régression multivariée dans laquelle on a inclus les facteurs connus dans la littérature d'être des facteurs de risque et les facteurs dont la p value <0.20 (sexe, âge, DFG, IMC, scores CH2DS2-VASC, ratioTQ, AXA pic en groupe) a montré que les concentrations résiduelles (AXA creux) sont toujours associées aux événements hémorragiques (OR=1.078 IC 95% : 1.011-1.148, $p=1.021$) (tableau43). Ces données suggèrent qu'il pourrait y avoir une association entre les concentrations plasmatiques du rivaroxaban au creux et la survenue des complications hémorragiques, un résultat concordant avec les résultats de l'étude récente de Sin et al. Les auteurs ont démontré que le taux plasmatique résiduel de rivaroxaban (AXA creux) était corrélé positivement avec le taux de complications hémorragiques en analyse de régression univariée et multivariée [318]. Dans une autre étude Slovaque observationnelle prospective incluant 60 patients atteints de FANV, rapportant 3 MB (5,0 %), 25 MinB (41,6 %), l'auteur a démontré également que les taux résiduelle de rivaroxaban étaient significativement plus élevés chez les patients avec épisodes hémorragiques mesurée par STA – Liquid Anti-Xa (41 ± 29 vs 29 ± 25 , $p = 0,02$) [360]. Malheureusement notre seuil d'AXA creux à 3ng/ml déterminée par courbe de ROC présentait un AUC en dessous de 0.50 et ne peut être utilisé pour prédire les incidents hémorragiques (tableau 44). Ceci est probablement lié au faible taux d'évènement indésirables dans notre étude. Également, Testa et al n'ont pas été en mesure d'établir des seuils de risque d'évènements indésirables ischémiques[18] ou hémorragiques [19] en raison du nombre faible de patients et du faible taux d'évènements indésirables.

Concernant les concentrations au pic, la moyenne d'AXA pic était également inférieure dans le groupe de patients avec complications hémorragiques mais la différence n'était pas statistiquement significative (243.6 vs 297.2ng/ml, $p=0.185$) (tableau 42). Un résultat qui ne concorde pas avec les études de Sakagushi et Wada [261], [320] qui ont objectivé des concentrations au pic (AXA_{pic}) plus élevées chez les patients avec saignements (tableau 91). Une incohérence qui pourrait s'expliquer par le fait que les incidents hémorragiques dans notre série pourront être attribué à d'autres causes que le traitement anticoagulant.

L'analyse de régression univariée n'a pas objectivé une corrélation entre la survenue des incidents hémorragiques et le taux d'AXA pic en valeur numérique (tableau 42). Le seuil d'AXA pic obtenu par courbe ROC fixé à 133ng/ml ne peut être prédictif ($ASC < 0.50$). Dans la même étude de Sakagushi, une analyse ROC a été réalisée et la valeur seuil du taux maximal d'AXA était de 2,19 UI/ml avec une sensibilité de 68,2 % et une spécificité de 73,6 % pour les événements hémorragiques majeurs et non majeurs cliniquement pertinents, ainsi l'AUC était de 0,73 [320].

Cependant, en retenant le seuil de 200 ng/ml, déjà rapporté dans l'étude de Reilly [17] comme limite supérieure pour une anticoagulation sûre, notre analyse univarirée a démontré que le groupe de patients avec une concentration AXA pic ≥ 200 ng/ml ont 4 fois plus de risque de survenue d'incidents hémorragiques que les patients avec une AXA_{pic} < 200 ng/ml (OR : 4.881, IC 95% : 1.204-19.782, $p=0.026$) (tableau42). De même, l'analyse multivariée a maintenu l'association entre les évènements hémorragiques et les concentrations AXA au pic en variable catégorielle (OR=8.054, IC95% : 1.092-59.419, $p=0.041$) (tableau43). Nous rappelons qu'un seuil proche de la nôtre a été rapporté dans l'étude Reilly qui a retrouvé que les patients avec des concentrations au creux supérieures à 210 ng/mL présentaient un risque deux fois plus élevé de développer des saignements liés au dabigatran (OR : 0.715, IC95% : 0.69-0.74) [17](tableau 91). Dans l'étude récente de Skornova qui visaient à établir les taux plasmatiques d'AOD au moment d'un événement indésirable, chez des patients hémorragiques traités par dabigatran, des taux de dabigatran de 261,4 à 163,7 ng/ml avaient été déterminés en moyenne [349]. Cette observation conforte et appui probablement la limite de référence supérieure de 210 ng/mL en termes de sécurité pour le dabigatran [312]. Dans le temps où on a rapporté un seuil pour la survenue des incidents hémorragiques chez les patients sous dabigatran, notre étude nous semble présenter déjà un seuil de 200 ng/ml qui reste un résultat préliminaire à valider sur une population plus importante.

Dans notre étude, en reproduisant le même schéma de l'étude de Testa [173], on a constaté que les concentrations AXA au pic de 7 patients parmi les 9 patients sous rivaroxaban

(figure 87) avec un incident hémorragique étaient situés dans la classe II et III correspondants aux niveaux plasmatiques les plus élevées. Cependant, l'analyse de régression multivariée a démontré que seuls les taux d'AXA creux étaient associés à un risque accru de saignement (odds ratio OR 1.122 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,003 à 1.255) et aucune association n'a été objectivée avec cette nouvelle répartition en classe pour l'AXA pic ($P > 0.05$). Un résultat inverse a été rapporté par l'étude de Testa, qui a mis en évidence en régression, une association significative entre les classes supérieures (II, III, IV) d'AXA au pic et la survenue d'hémorragique (OR = 2.7, 95% CI = 1.3 – 5.4) mais pas avec les classes d'AXA creux [19].

D'autres type d'étude dans la littérature ont examiné les taux de médicament au moment de l'hémorragie (AXAtb : AXA at the time of bleeding), les patients présentant un saignement lié au traitement par AOD avaient des taux d'AOD significativement plus élevés par rapport aux individus tolérant le traitement sans aucun événement indésirable [349], [358] (voir tableau 91). Dans une autre étude comparant les événements cliniques entre les groupes de patients avec des concentrations de dabigatran et de rivaroxaban dans et hors marges thérapeutiques, Les patients présentant des concentrations au-dessus du 95^{ème} percentile des concentrations (38,7 %) ont présenté plus d'hémorragies que les patients se situant dans la plage attendue des concentrations (17,7%, $P < 0,001$) [354].

Malheureusement, les mesures d'AOD au moment de l'événement hémorragique (AXAtb) n'étaient pas disponibles pour notre étude, néanmoins, les valeurs des concentrations creux et pic au cours de la phase stationnaire, comme déjà observée dans les études précitées pourrait être liée au risque hémorragique.

A l'opposition de notre étude et celles précitées rapportant une corrélation entre les concentrations plasmatique au pic, au creux ou au moment des saignements et les événements hémorragiques, d'autres études n'ont pas trouvés d'association. Ainsi, dans l'étude observationnelle récente de Siedler portant sur 397 patients sous AOD (Rivaroxaban n=20, apixaban : n= 251, Dabigatran n= 83, edoxaban n=43). Les taux plasmatiques résiduels des patients présentant des saignements au cours du suivi ne différaient pas de ceux sans complications hémorragiques ($95,3 \pm 67,1$ ng/ml contre $75,7 \pm 67,6$ ng/ml, $P = 0,388$) [353]. Pareil, dans l'étude rétrospective de Gao et al évaluant l'association entre la déficience des concentrations au creux et les événements cliniques chez 167 patients sous rivaroxaban, Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les saignements entre les deux groupes de $[C] < 12$ ng/mL et $[C] \geq 12$ ng/mL ($P > 0,05$) [357].

De notre revue de littérature, on a constaté qu'il y a une divergence des résultats rapportés dont certains corroborent avec la nôtre et d'autre non. Concernant les études objectivant une

association entre les concentrations en AOD et la survenue d'évènements hémorragiques, elles étaient pour la plupart observationnelles et, dans de nombreux cas, n'incluaient qu'un petit nombre de patients. En outre, ils ont utilisé différentes méthodologies pour évaluer les concentrations plasmatiques d'AOD. Enfin, pour la plupart d'entre eux [17], [318], [326], [354], [360], seule la concentration minimale a été associée aux incidents hémorragiques, comme le montre le tableau 91. Quelques études ont trouvé une association entre les concentrations plasmatiques d'AOD au pic et le risque hémorragique [19], [320], [359]. D'autres études ont évalué les concentrations en AOD au moment de l'incident hémorragique [349], [355], [358]. De l'autre côté, il y a des études qui n'ont pas mis en évidence une association entre les incidents hémorragiques et les concentrations plasmatiques en AOD [353], [357]. Cela s'explique par le fait que le risque de saignements n'est pas toujours attribué à une forte exposition au traitement anticoagulant. Il est bien connu que certains patients peuvent présenter un risque considérable de saignement indépendant de l'anticoagulation, en raison de diverses conditions telles que l'âge, les comorbidités, les co-médications, la fonction rénale, etc [89], [132]. Par ailleurs, lorsqu'on envisage une stratégie de suivi biologique des AOD, il convient d'être conscient des caractéristiques et facteurs cliniques susceptibles d'influencer leur taux plasmatiques [135]. Au vu des données actuellement disponibles, les taux d'AOD pourraient être modifiés (augmentés) chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire réduit [312], [363], [364]. Il existe plusieurs interactions médicamenteuses pertinentes conduisant soit à une modification du pH gastrique [365], ou pour modifier l'activité de la glycoprotéine P (P-gp) ou du cytochrome P450 (CYP), qui pourrait en théorie affecter la pharmacocinétique de tous les AOD disponibles (P-gp) ou la pharmacocinétique des inhibiteurs oraux du facteur Xa (CYP) [366]. À l'heure actuelle, il n'est pas tout à fait clair si un poids corporel extrême (extrêmement élevé ou extrêmement faible) affecte les taux plasmatiques d'AOD et les résultats des études publiées sont controversés.

b) Apixaban

➤ Age :

Dans le RCP de l'apixaban, un seuil d'âge à 80 ans est retenu comme l'un des critères de réduction posologique. En comparant les taux d'AXA chez les patients âgés plus et moins de 80 ans (tableau 67), on a retrouvé que les taux d'AXA creux avait tendance à être plus élevés chez les âgés plus de 80 ans mais sans signification statistique. Un résultat en accord avec celui de l'étude de Frost qui a évalué l'influence de l'âge sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'apixaban. L'auteur n'a pas trouvé de différence cliniquement significative liée à l'âge dans la PK et PD de l'apixaban qui nécessiterait une modification de dose sur la seule base de l'âge [178].

Dans notre étude comparative entre les patients avec et sans saignements, les deux sujets avec saignements étaient plus jeunes de façon significative que les sujets sans incident (moyenne 54 vs 76 ans, $p=0.007$) (tableau 45). De même, les concentrations AXA au pic et creux étaient par ailleurs également plus basse chez les sujets avec incident hémorragiques que ceux sans incidents (tableau 46) sans que la différence ne soit significative. Ce résultat est incohérent avec celui l'étude de Jakowenko et al en 2020 où un âge ≥ 80 ans était un facteur associé à une augmentation du risque d'hémorragie majeure chez les patients sous apixaban (OR= 1.92 (1.19–3.11), $p=0.008$)[358]. Cela peut être expliqué par le fait que les incidents hémorragiques pourraient être attribués à d'autre cause. En effet, dans notre étude, en raison de l'introduction récente de l'apixaban sur le marché Algérien, on avait uniquement deux patients sous apixaban parmi les 35 qui ont développé des incidents hémorragiques. Un patient jeune (N°10) âgé de 46 ans dont l'hémospérme permanente pourrait être attribué à d'autres origines puisque les taux d'AXA au pic et creux étaient dans les fourchettes d'exposition attendues. L'autre patient âgé de 64 ans (N°11) qui a eu des épistaxis nécessitant une prise en charge hospitalière, avait également des concentrations dans les normes, cependant l'incident hémorragique dans ce dernier cas est fort probablement attribué à la prise simultanée par le patient (N°11) de deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Ibuprofène, celecoxib) qui ont des interactions pharmacodynamiques avec l'apixaban (effet synergique) (voir tableau 32,33).

Notre étude peut cependant suggérer à la sécurité de l'apixaban chez les âgés ce qui rejoint les résultats rapportés par de nombreuses études de sécurité et d'efficacité [12], [275], [367] qui ont conclu à une meilleure sécurité de l'apixaban chez les patients âgés.

➤ **Sexe :**

Dans notre étude, les taux d'AXA au pic et creux étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes mais statistiquement cette différence n'était pas significative (tableau 68). Il n'y avait pas de différence statistique de sexe entre les patients avec et sans saignements (tableau 43) et l'analyse de régression n'a pas démontré que c'est un facteur prédictif de risque hémorragique, une observation en harmonie avec les données de la littérature [178], [300].

➤ **Poids extrêmes et IMC**

Obésité

Pour notre étude, Les patients sous apixaban (n=35) avaient un IMC moyen à 28.73 Kg/m². 74.3% d'entre eux étaient en surpoids (n=26) (tableau21). Les concentrations AXA au pic et creux étaient plus basses chez les obèses que les sujets avec IMC normal mais sans signification statistique. Néanmoins, c'est un résultat attendu puisque les concentrations de médicaments sont basse chez les obèses par effet de dilution. Par ailleurs ce résultat concordant avec l'étude pharmacocinétique d'Upreti et al, réalisée pour évaluer spécifiquement l'effet du poids corporel sur la pharmacocinétique de l'apixaban. Le groupe de sujets sains pesant ≥ 120 kg avaient une C_{max} et une ASC d'apixaban inférieures de 31 et 24 % par rapport au groupe de référence (65–85 kg) respectivement. Cependant, l'effet d'un poids corporel élevé sur l'exposition à l'apixaban était apparemment modeste. Là aussi, des doutes subsistent sur l'efficacité d'une dose fixe chez les patients obèses morbides (IMC ≥ 35 kg/m² souffrant d'affections liées à l'obésité, ou ≥ 40 kg/m²) [368]. D'autres études pharmacocinétique sur l'apixaban ont confirmé nos résultats et ceux d'Upreti [369].

Par ailleurs, le poids et l'IMC étaient plus élevés chez les patients avec complications hémorragique que ceux sans saignement (tableau45) mais les différences n'étaient pas significatives suggérant que le poids élevés ou l'obésité ne peuvent être prédictif de la survenue d'hémorragies. Cette constatation est en harmonie avec les données de nombreuses études. Dans le travail de Martin et al sur une cohorte de 100 patients atteints de FA ou de MTEV et pesant > 120 kg recevant l'apixaban, les auteurs n'ont pas trouvé une corrélation significative entre les concentrations d'AOD (AXA_{pic} ou creux) et le poids ou l'IMC et les concentrations étaient pour la majorité dans les marges d'expositions attendues[185]. L'obésité n'a pas affecté les taux plasmatiques d'apixaban dans une autre étude prospective chez des patients atteints de MTEV [306] ni dans un cas précédemment publié d'un patient obèse morbide traité pour FA [370].

La différence des taux d'AXA entre nos patients obèses et normales n'étaient pas significatives rejoignant les résultats rapportés par les études précédentes concluant que le poids n'affecte pas ou modérément les concentrations d'apixaban [184], [306], [370]. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative des concentrations entre les sujets sous apixaban avec et sans saignement, suggérant la bonne sécurité de l'apixaban chez les obèses. Des données confirmées par plusieurs études de sécurité et d'innocuité [308] et appuyées par les lignes directrices d'utilisation des AOD chez les patients obèses du sous-comité de contrôle de l'anticoagulation de l'ISTH SSC, concluant que l'utilisation de tout AOD est appropriée pour les patients ayant un IMC allant jusqu'à 40 kg/m² ou pesant 120 kg [185].

Insuffisance pondérale

Dans l'essai ARISTOTLE, malgré un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'embolie systémique et d'hémorragie majeure, les patients ayant un poids corporel isolé < 60 kg (ou un âge > 80 ans, ou une créatinine sérique > 1,5 mg/dL) ont montré une meilleure efficacité et innocuité avec l'apixaban 5 mg deux fois par jour versus warfarine par rapport aux patients sans ces caractéristiques [12]. Néanmoins le RCP de l'apixaban a retenu le seuil de 60Kg de poids comme critère d'adaptation posologique associée à d'autres critères.

Dans notre étude, six patients sous apixaban présentaient un poids à 60 Kg et deux seulement une insuffisance pondérale avec IMC < 18 ml/m² (tableau 21). Le faible nombre n'a pas permis une comparaison par des tests statistiques des concentrations avec les sujets d'IMC normal. Nos deux patients sous apixaban ayant fait un épisode hémorragique présentaient un IMC moyen à 31.07KG/m² (tableau32), cependant on a constaté que la moyenne des concentrations AXA au creux et pic avaient tendance à être plus élevées chez les deux patients avec insuffisance pondérale ou ceux pesant moins de 60Kg par rapport à celle des patients du groupe de référence ce qui confirme la possibilité du risque de surdosage chez les patients à faible poids. Aussi des résultats qui rejoignent les conclusions de l'étude pharmacologique précitée d'Upreti [368] dans laquelle les sujets pesant ≤ 50 kg présentaient une concentration plasmatique maximale d'apixaban (C_{max}) et une aire sous la courbe (ASC) 30 et 20 % plus élevées que le groupe de référence. L'auteur par contre a jugé que l'effet d'un faible poids corporel sur l'exposition à l'apixaban était modeste et ne nécessite pas d'ajustement de dose [368]. Cependant, une enquête en Corée a démontré que les patients en insuffisance pondérale (IMC < 18,5 kg/m²) ont un risque plus élevé d'hémorragie et de décès toutes causes confondues (patients en insuffisance pondérale vs patients de poids normal : HR ajusté 4,135 p = 0,008 ; HR ajusté 10,524, p < 0,001). La même étude a retrouvé que le risque d'hémorragie majeure était significativement plus élevé dans le groupe des insuffisants pondéraux que dans le groupe

des patients de poids normal (HR ajusté : 4,135, IC à 95 % : 1,442-11,854, P = 0,008)[371]. En effet, l'existence de facteurs de risque combinés chez un patients pourrait expliqués les résultats des études souvent contradictoire [372].

Selon nos données, même si on n'a pas pu mettre en évidence une association entre le faible poids et la survenue des hémorragies, il faut se rappeler toujours que l'exposition aux médicaments est augmentée chez cette population. Quoi qu'il en soit, la surveillance des niveaux de médicament est une stratégie prudente dans les patients de poids corporel faible

➤ La fonction rénale

L'apixaban est excrété à 27% sous forme inchangée par les reins. Une créatininémie supérieure à 1.5 mg/dl ou une clairance entre 15 et 30 ml/min/1.73m² sont retenues comme critère de réduction posologique sur le RCP de l'apixaban.

Dans notre cohorte, nos patients sous apixaban présentaient une créatininémie médiane à 1.06mg/dl avec 23% des patients dont la créatinine est supérieure aux normes. 11.4% et 48.9% des patients avaient une IR sévère et modérée respectivement (tableau 21). Notre étude de corrélation n'a pas révélé une corrélation entre DFG et les AXA au creux et pic pour les deux posologies (tableau 88). Un résultat similaire a été rapporté par l'étude de Tobe et al qui n'ont pas objectivé de corrélation entre l'AXA au creux et pic et le DFG (p=0.268 et p=0.741 au creux et pic respectivement)[321]. A l'opposition de nos résultats et ceux de l'étude Tobe, Testa et al ont fourni les données d'une étude réelle qui a déterminé que la ClCr était faiblement corrélée aux taux plasmatiques d'apixaban [19]. Les auteurs ont observé une corrélation moyenne inverse entre la ClCr et les taux plasmatiques au creux d'apixaban (r= -0.27, p < 0.024), un résultat semblable a été également rapporté par l'étude récente de Limchareon évaluant les facteurs prédictifs d'hémorragie chez 71 patients sous apixaban. Dans cette étude, le DFG était modérément corrélé au taux plasmatique d'apixaban au creux (coefficient de corrélation = - 0,27 ; p < 0,024) [356]. Une différence attribuée probablement au faible effectif de patients sous apixaban inclus à notre étude et celle de Tobe.

Par ailleurs on a mis en évidence, une différence significative des taux d'AXA au creux entre les sujets avec IR et ceux normaux avec augmentation des taux chez les IR (103 vs 80 ng/ml, p=0.032) (tableau73) confirmant le risque d'accumulation de l'apixaban chez les IR. Un résultat confirmant les données de pharmacocinétiques illustrent l'impact de l'insuffisance rénale sur l'exposition à l'apixaban [373]. En effet, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Cl de créatinine de 15 à 30 ml/min) ont montré une augmentation modérée de l'ASC (44%) de l'apixaban après l'administration orale d'une dose unique de 10 mg, mais aucune répercussion clinique n'a été observée [374]. Une analyse de régression a montré que

l'ASC_{0-∞} était inversement liée à la clairance de l'apixaban en cas d'insuffisance rénale par rapport aux volontaires sains ayant une fonction rénale normale [317], [375].

Cependant notre étude comparative a montré un DFG élevé de manière significative chez les patients avec saignement par rapport aux restes des patients (124 vs 45ml/min, p=0.033) (tableau 32). Ce résultat incohérent avec les données de la littérature s'explique par le fait que les incidents hémorragiques chez nos patients sous apixaban se sont produits chez deux sujets relativement jeunes et donc de fonction rénale préservée. Comme déjà cité, les saignements sont vraisemblablement liés chez un patient à une interaction médicamenteuse pharmacodynamique et d'autres causes chez l'autre patients qui présentait une hémospérme permanente. Ce résultat, n'exclut pas notre mise en évidence d'un phénomène d'accumulation de l'AOD au creux chez les insuffisants rénaux et nous recommandons le suivi régulier de la fonction rénale ainsi qu'un suivi des niveaux plasmatiques afin d'éviter tout risque hémorragique.

➤ Interactions médicamenteuses.

Dans notre étude, l'un des deux patients ayant développé un incident hémorragique était sous apixaban en association avec deux AINS (célécoxib et ibuprofène) qui semble être à l'origine d'interaction pharmacodynamique avec l'apixaban responsable de l'incident hémorragique (tableau 36).

Un traitement à long terme par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourrait être attendu chez les patients atteints de FA, car ils ont tendance à être âgés et à souffrir d'autres troubles inflammatoires. Il est donc logique de prévoir une interaction PD entre les AINS et les AOD avec une augmentation significative du risque hémorragique ; en effet, leur utilisation chronique n'est pas autorisée par les RCP respectifs.

Tableau 92: Effet des AINS sur l'exposition aux AOD et l'activité pharmacologique [344]

Concomitant Drug		Effect on DOACs Concentration and Pharmacodynamic			
NSAIDs	Effect on P-gp and CYP	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Naproxene	P-gp competition; CYP1A2 and CYP2C9 inhibition	● No data; Pharmacodynamically increased bleeding time		●● +55% AUC; Pharmacodynamically increased bleeding time	● No PK effect; Pharmacodynamically increased bleeding time
Other NSAIDs	No relevant PK interactions known/assumed	● Pharmacodynamically increased bleeding time			

AUC = Area under the curve; CYP = Cytochrome P 450; P-gp = P-glycoprotein. Orange: Consider dose reduction or avoiding concomitant use. Blue dot indicates PK interaction and violet dot PD interaction.

Dans une analyse rétrospective observationnelle de 1271 patients avec FA (âge moyen 67 ans) sous apixaban, 48 % des patients avaient des interactions médicamenteuse potentielles, principalement avec les agents antiplaquettaires, suivis des AINS et des antidépresseurs [376] ce qui rends compte de l'importance de bien comprendre et évaluer l'influence des interactions

entre les OAD et les AINS. A propos de leur effet sur les AOD, une étude pharmacocinétique a montré que l'utilisation de l'AINS non sélectif naproxène augmentait les concentrations sériques d'apixaban et pouvait potentiellement augmenter le risque de saignement (Tableau 92) [377]. Important à souligner que le naproxène présente un mécanisme d'interaction supplémentaire par une compétition spécifique sur la P-gp qui a été détecté avec l'apixaban mais peut être envisagé pour tous les AOD. De plus, l'analyse post-hoc de l'essai ARISTOTLE a révélé que l'utilisation simultanée d'AINS était associée à un risque accru d'hémorragie non majeure cliniquement pertinente (HR : 1,70), d'hémorragie majeure (HR : 1,61), mais pas d'hémorragie gastro-intestinale [378]. Cependant, l'utilisation d'AINS chez les patients atteints de FA traités par apixaban par rapport à la warfarine n'était pas associée de manière indépendante à un risque accru de saignement ou d'événements indésirables.

À l'instar des médicaments antiplaquettaires, les AINS interagissent avec les AOD en modulant l'activité plaquettaire. Cette interaction a été clairement observée dans les essais cliniques et est susceptible d'être à l'origine d'incidents hémorragiques, le cas de notre étude où la prescription de deux AINS avec l'apixaban était à l'origine d'un accident hémorragique cliniquement relevant. Ainsi un dosage biologique spécifique permet d'estimer les taux plasmatiques et écarter un éventuel surdosage à l'origine d'un incident hémorragique et du coup orienter le clinicien vers l'origine de l'incident.

➤ TP, INR et TCA

Dans notre étude il y avait une corrélation modérée au creux et forte au pic entre les taux d'apixaban au creux et pic et le TP, INR et RatioTQ respectivement qui était aux alentours de 34% au creux jusqu'aux 54% au pic (tableau31). Des résultats proches de ceux rapportés dans la cohorte de Suzukie portant sur 943 patients sous apixaban chez qui la relation entre l'AXA au creux et le TP de plusieurs marques de réactif ont été évalués. Le coefficients de corrélation de l'AXA creux avec ThromboCheck PT, ThromboCheck PT Plus, Thromborel S et RecombiPlasTin 2G étaient de 0,633, 0,587, 0,474 et 0,655 pour la dose standard et 0,472, 0,404, 0,292 et 0,569 pour la dose réduite, respectivement (tous, $P < 0,001$) [379]. Cependant dans l'étude récente de Marvi portant sur 62 patients sous apixaban, Il n'y avait pas de corrélation significative entre la concentration d'apixaban et le TP ou TCA [351].

Notre étude comparative n'a pas révélé de différence significative dans les moyennes ou les groupes du bilan d'hémostase entre patients avec et sans événements hémorragiques (tableau 46). Dans une autre étude rétrospective, Kawabata et al ont examiné rétrospectivement une

population de patients atteints de FANV prenant des AOD pour déterminer la prévalence, les causes et les conséquences d'un TP et/ou TCA excessivement prolongées défini comme TP ou TCA > 2 SD par rapport à la médiane. Sur les 1 521 patients identifiés avec un TP ou TCA associés à un traitement par AOD, une prolongation excessive s'est produite chez 88 (5,8 %) patients. Par rapport au reste de la population, ces patients présentaient une multiplication par quatre des événements hémorragiques majeurs après un suivi médian de 8,9 mois (5,7 % contre 1,3 % ; $P= 0,01$)[380]. Cependant dans l'étude récente de Yuan, pourtant sur 155 patients sous rivaroxaban, divisé en deux groupes avec et sans prolongation du TP/TCA, l'incidence des événements hémorragiques étaient similaire entre les deux groupes [381].

➤ Les Concentrations plasmatiques

Dans notre étude, nous n'avons pas pu mener une étude de régression en raison du faible nombre de patients avec complications hémorragiques. La comparaison des moyennes ou médianes des concentrations entre les groupes de patients avec et sans saignements n'a pas montré une différence significative (tableau 46). Des résultats similaires à ceux obtenus dans plusieurs études précédentes [15], [351], [356], [358] où explicitement, le groupe avec saignement n'a montré aucune différence par rapport au groupe sans saignement en termes de valeurs médianes de concentration creux et pic. En effet, Dans l'essai ARISTOTLE, un modèle pharmacocinétique de population a fourni des informations sur la prédiction des taux d'apixaban chez les patients avec ou sans événements hémorragiques. L'analyse a révélé un chevauchement substantiel des taux plasmatiques d'apixaban selon la gravité des saignements mais les taux plasmatiques médians dans chaque groupe ne différaient que d'environ 15 %, ce qui rendait difficile l'identification d'une marge thérapeutique [15]. De même, dans la série de Marvi portant sur 62 patients sous apixaban, aucune différence dans les valeurs moyennes au creux et pic de la concentration d'apixaban mesurés par LC-MS/MS ou anti-Xa n'a été observée entre patients avec et sans saignement [351].

Les taux plasmatiques (AXA creux et pic) de notre cohorte étaient plus bas dans le groupe de patients avec saignements suggérant que ces derniers ne sont pas attribués à l'apixaban mais plutôt à d'autres causes. On n'a pas pu mettre une association entre les taux plasmatique en apixaban et les incidents hémorragique dans notre étude, néanmoins il faut toujours procéder au dosage spécifique par mesure de l'anti-Xa qui pourra guider la démarche et rechercher un éventuel surdosage documenté dans de nombreuses études associés à des incidents hémorragiques [261], [349], [352], [356], [382] (voir tableau 92). Déjà, la sous étude pharmacocinétique de l'essai clinique AVERROS qui porté sur 2392 patients avec FA sous

apixaban, suivi au minimum pour un an, a démontré dans son modèle de régression Cox que l'AXA creux est corrélée avec les hémorragiques mineures ($p=0.01$) mais pas avec les hémorragies majeures ($p=0.58$) [362]. Dans la série récente de Limchareon portant sur 71 patients avec FANV sous apixaban, les résultats de l'analyse multivariée ont démontré que à côté des antécédents hémorragiques, les valeurs de concentration au creux (OR 1,01 ; IC à 95 % 1,00–1,03, $p = 0,038$) sont significativement liés aux événements hémorragiques [356] (tableau 91).

5. Les facteurs de risque des évènements thrombotiques et étude de l'efficacité des AOD par mesures de l'activité anti-Xa

Parmi les 112 patients sous rivaroxaban, 4 ont eu des manifestations thrombotiques. On n'a pas constaté chez les 35 patients sous apixaban, la survenue d'un incident thrombotique durant la période de suivi.

5.1. Type et sévérité

Un seul patient avec fibrillation atriale a eu un accident ischémique transitoire (AIT), le patient est décédé lors d'une hospitalisation pour amputation suite à une ischémie des membres inférieurs (IMI). En effet, dans la littérature, on rapporte que les thromboses aiguës constituent 60% des étiologies des IMI [383], ce qui peut expliquer l'évènement thrombotique chez ce patient, d'autant plus qu'il était sous une dose réduite malgré une fonction rénale supérieure à 50 ml/min. Cette réduction de dose est probablement liée à des facteurs de risques de saignement chez le patient qui emporte sur le risque thrombotique (tableau 47, 48)

Les trois autres patients avec MTEV, l'un a fait une embolie pulmonaire qui lui était fatale, les deux autres ont eu une récurrence d'EP et de TVP alors qu'ils étaient sous rivaroxaban (tableau 48)

5.2. Incidence

Pour les manifestations thrombotiques et l'efficacité des AOD, seul l'incidence pour le rivaroxaban a été estimée puisqu'on n'avait pas de patients sous apixaban avec des complications thromboemboliques. Rappelons que l'apixaban a été introduit sur le marché Algérien fin de l'année 2021 ce qui explique pourquoi cet AOD n'était pas assez représenté dans notre étude ($n=35$).

L'incidence annuelle des manifestations thrombotique chez les patients sous rivaroxaban avec FA était à 1.09 pour 100 pts/an (1/91) inférieure à celle rapporté par l'étude ROCKET-AF à 2.1 pour 100 pts/an et par la majorité des études (4.2, 3.07, 3.6, 3,74 et 8 pour 100 pts/an pour

les études de Gorst-Ramssmussen, Chan, Gao, Lip et Fralick respectivement) (voir tableau 90,91). Néanmoins, elle reste proche de celle rapportée par l'étude de Yao, Sakaguchi et Sin qui ont noté une incidence à 1.26, 1.3 et 1.3 pour 100 pts/an respectivement.

Pour les patients avec MTEV, l'incidence dans notre étude était à 14.28 (3/21) pour 100 pts/an, nettement supérieure à celle rapportée dans les essais cliniques EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-EP et EINSTEIN-Extension estimée à 2.1, 2.1 et 1.3 respectivement [282], [283], [284]

5.3. Evaluation des facteurs de risque prédictifs d'incidents thrombotiques

➤ Age :

D'après les données de la littérature, l'âge avancé augmente le risque ischémique (en particulier les AVC) [266], [291] mais l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban par rapport à la warfarine ne différaient pas avec l'âge, ce qui justifie le rivaroxaban comme alternative chez les personnes âgées [293]. La sous-analyse de groupe de ROCKET-AF a révélé que chez les patients âgés (≥ 75 ans ; $n = 6\,229$), le rivaroxaban avait une efficacité similaire dans la réduction des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques (HR = 0,88 ; $p < 0,05$) que les AVK [293].

Dans notre cohorte comparative, les patients ayant fait des évènements thrombotiques étaient plus jeunes en les comparant à ceux sans évènements thrombotiques [55.5 vs 77 ans] mais cette différence n'était pas statistiquement significative (tableau 50). Ceci peut être expliqué par le fait que 3 parmi les quatre patients avec manifestations thrombotiques avaient une MTEV comme indication au traitement anticoagulant, une pathologie qui touche l'adulte jeune en la comparant à la fibrillation atriale touchant plus les sujets âgés plus de 60 ans. Le seul patient de notre étude avec FANV qui a fait une complication thrombotique était âgé de 88 ans.

En raison de l'effectif faible de patients avec complication thrombotique, on ne peut se prononcer si l'âge avancé pourrait être un facteur de risque de survenue d'évènement thrombotique. Concernant les données de la littérature, l'étude de Gao, portant sur 167 patients avec une FANV sous rivaroxaban a rapporté que les patients les plus âgés étaient plus sujets aux évènements thrombotiques [357]. L'investigation récente XASSENT sur le profil de sécurité et d'efficacité du rivaroxaban, mené au Japon et portant sur 2387 patients, a révélé que

le taux des récurrences d'EP/TVP chez les patients âgés plus de 75 ans a été plus élevé dans l'analyse des sous-groupes [384].

➤ **Poids extrêmes**

Au poids corporel élevé (Obésité), une efficacité antithrombotique plus faible peut se produire, en raison de l'effet de dilution d'un volume de distribution plus élevé [385].

Pour notre cohorte la moyenne de l'IMC chez les patients avec incidents thromboembolique était normale par rapport à celle noté chez ceux sans incidents où l'IMC avait tendance à être en faveur d'un surpoids (25.06 vs 28.23, $p=0.241$) (tableau50), suggérant que l'obésité n'est pas corrélée à la survenue de manifestations thrombotiques malgré que nos concentrations étaient basses d'une manière significative au creux chez cette sous-population (tableau 56). Ce résultat rejoint celui de l'étude Kido où le risque d'AVC était plus faible et statistiquement significative chez les patients obèses avec un $IMC \geq 35$ kg/m² que chez les patients de poids normal dans les groupes rivaroxaban et warfarine [386].

De même, dans notre série, le poids était plus faible chez les patients avec incidents thrombotique et la différence n'était pas significative par rapport aux patients sans évènement (tableau50). En dépit d'une interprétation prudente en raison de la faible taille de notre échantillon, le poids élevé ne semble pas être un facteur prédictif de récurrence des évènements thromboemboliques. Un résultat similaire aux conclusions de l'analyse de sous-groupes des essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE portant sur 1393 sujets avec un poids corporel > 100 kg où il n'y avait aucune association entre le poids corporel ou l'indice de masse corporelle (IMC) et le risque de récurrence de TVP ($P_{\text{trend}} = 0,87$). Donc apparemment le poids n'est pas associé à un risque accru de récurrence de TEV chez les patients ayant un poids corporel élevé [387].

Concernant les patients avec insuffisance pondérale, une enquête Coréenne a étudié l'efficacité et la sécurité des OAD entre les sujets de poids normal et ceux de faible poids corporel et n'a pas démontré de différence significative dans le risque de thromboembolie entre ces groupes [388].

➤ **Insuffisance rénale (DFG)**

Pour notre cohorte, la médiane du DFG était plus élevée chez les patients avec manifestations thrombotiques que ceux sans évènement (112.10 vs 66.20 ml/min, $p=0.050$) (tableau50) cependant les concentrations aux creux étaient inférieures ou égale à 20 ng/ml pour trois patients parmi les quatre (tableau 49) ainsi qu'une médiane d'AXA creux aussi plus basse

chez les patients avec manifestations thrombotiques (tableau 51). Ces données suggèrent que plus le débit de filtration glomérulaire est élevé plus la concentration baisse. Cette corrélation inverse à été objectivée dans notre étude (voir tableau 87, figure C, D). Cela signifie que les sujets avec une fonction rénale préservée et donc un débit supérieur à 90ml/min ont plus de risque d'avoir des concentrations d'AXA creux basse et donc des risques de sous dosage l'exposant à des manifestations thrombotiques. Cette constatation a été déjà rapporté dans le travail de Lin 2022 portant sur 270 patients où l'analyse multivariée a démontré qu'un DFG élevé est associé aux évènements thrombotiques (HR= 0.95 [0.90–0.996], P=0.04) en association avec une faible concentration au creux en dessous des marge thérapeutiques (HR=6.63 [1.06–41.62], P=0.04) [350]. Un résultat similaire a été également rapporté dans l'étude de Seidler et al, portant sur 397 patients, avec un AVC ischémique sous AOD où un DFG élevé était un prédicteur indépendant de niveaux de médicament faible dans le modèle de régression multivariée (coefficient R : -0,174, P = 0,014) [353].

Par ailleurs, selon la revue systématique et la méta-analyse de Rhee 2022 qui a incluse 124 628 patients avec une IR sous AOD issus de 19 études, les AOD présentaient des risques significativement plus faibles d'AVC ou de thromboembolie [HRpooled = 0,78, IC à 95 % = 0,73-0,85, I2 = 16,6 %] par rapport à la warfarine, quelle que soit la gravité de l'insuffisance rénale [389]. De même, dans la revue récente d'Elenjickal 2023, l'auteur a rapporté que la plupart des données disponibles suggèrent une efficacité similaire des inhibiteurs directs du facteur Xa par rapport à la warfarine pour la prévention des AVC dans cette population [390]. Ainsi, le risque d'incidents thrombotiques est plus soupçonné chez les patients avec un DFG élevé et donc chez les sujets normaux chez qui un suivi biologique des taux résiduels par activité anti-Xa activé sera bénéfique.

➤ Score CHA2DS2-VASC

Dans l'étude Testa, tous les évènements thrombotiques sont survenus chez des patients avec un score de risque cardiovasculaire élevé > 3 [19]. De même, dans l'étude de Limchareon et al, les auteurs ont révélé que le score CHA2DS2-VASC est significativement lié aux évènements d'AVC (OR 1,90 ; IC à 95 % 1,15–3,14, p = 0,013) [356]. Dans notre étude, le seul patient avec fibrillation atriale qui a eu un incident thrombotique avait un score CHA2DS2-VASC à 3 contre une moyenne de 3.38 chez le reste des patients avec FA (tableau 47), n'ayant

pas eu d'incident. Le faible effectif de nos patients avec FA ayant développé des complications thrombotiques ne permet pas de tirer des conclusions.

➤ L'indication

Dans notre étude il était clair qu'il y avait une différence significative dans la pathologie motif de l'indication entre les patients avec et sans incident thrombotique puisque 3 parmi les quatre patients, se sont fait prescrire le rivaroxaban pour une MTEV (tableau 47, 50). Ceci peut probablement être expliqué par le caractère idiopathique de la maladie thromboembolique chez ces patients qui ont souvent été rapporté comme facteur de risque majeur de récurrence dans la MTEV.

➤ Les concentrations plasmatiques

Dans notre cohorte les taux plasmatiques au pic étaient plus élevés chez les patients avec incidents thrombotiques que ceux sans manifestations mais la différence n'était pas significative. En regardant les concentrations au pic, une seule étude menée chez 62 patients sous apixaban, a rapporté que les patients présentant un événement thromboembolique présentaient une concentration maximale moyenne d'apixaban faibles en opposition à notre étude [351].

Concernant les taux plasmatiques du rivaroxaban au creux, ils étaient numériquement inférieurs chez les patients avec manifestation thrombotiques que ceux sans ces complications sans que ça soit statistiquement significative. A noter également que trois patients parmi les 4 compliqués avaient des taux ≤ 20 ng/ml et la totalité avait des concentrations au creux ≤ 50 ng/ml, néanmoins deux seulement avaient des taux en dessous des marges d'expositions attendues rapporté dans la littérature [224]. De nombreuses études ont rapporté une relation entre des concentrations faibles au creux et la survenue d'incidents thrombotiques. Ainsi dans l'étude Italienne multicentrique de Testa et al, portant sur 565 patients du SLR "The START Laboratory Register", la récurrence des événements thrombotiques se produisait chez les patients avec des concentrations au creux se situant dans la classe des niveaux d'anticoagulation au creux les plus basses [19]. Des résultats confirmés dans la série de Siedler portant sur 397 patients sous AOD (Rivaroxaban n=20, apixaban : n= 251, Dabigatran n= 83, edoxaban n=43) dans laquelle les patients ayant subi une récurrence d'AVC ischémique présentaient des taux plasmatiques d'AOD au creux significativement faibles ($p=0.006$) [353]. Le travail de Gao et al a également rapporté que les patients chinois atteints de FANV sous rivaroxaban, avec des

[C] au creux déficientes peuvent avoir des taux d'événements thrombotiques augmentés (HR = 13,85, IC 95 %, 2,38 - 80,64, P = 0,004) [357] (voir tableau 90)

En examinant les taux de médicament au moment de l'événement ischémique, l'étude multicentrique de Seiffle, basée sur un registre de patients ayant subi un AVC alors qu'ils prenaient du rivaroxaban a suggéré que les concentrations en AOD basses peuvent être associées à la récurrence d'AVC [195]. De même, dans l'étude Slovaque de Nosal et al, les patients ayant subi un AVC malgré sous AOD avaient des taux plasmatique significativement inférieurs au moment de l'événement ischémique par rapport aux individus tolérant le traitement sans aucun événement indésirable [355]. L'étude récente de Lin en 2023 a consolidé les résultats des deux études précédentes. L'auteur a évalué l'association entre les concentrations en AOD durant la survenue d'AVC aigu et son issu, le groupe de patients avec des taux plasmatique faible (Tx < 50ng/ml) présentait un risque plus élevé d'AVC en évolution (OR, 6,83 [1,64, 28,41],p=0.01) [350](voir tableau 90).

A l'opposition des études précitées, dans l'étude de Wada et al, Il n'y avait pas une association entre les niveaux d'anti-Xa et la survenue d'évènements thromboemboliques, tant dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe apixaban [261].Aussi, Marvi a démontré qu'il n'y avait aucune différence dans les concentrations au creux chez les patients compliqués et non [351] (tableau 90)

A l'optique de ces données de la littérature, on constate que les résultats des études sont inhomogènes et controversés. Une grandes majorité d'entre eux ont établi un lien entre des taux plasmatiques en AOD faible au creux et la survenue d'évènements thrombotiques [17], [18], [354], [357], une constatation noté également dans notre étude. Cependant, le nombre faible de patients compliqués ne permet pas de conclure avec évidence nos résultats qui doivent être interprétés avec prudence. D'autres études ont conclu à l'association entre la déficience des concentrations plasmatiques au moment de l'incident thrombotique et sa survenue. Alors que d'autres ont démontré l'absence de relation entre les concentrations et ces évènements indésirables. En effet, cette divergence entre les données de la littérature peut être liée à plusieurs facteurs. Déjà, de nombreuses études ont procédé à une évaluation de la relation entre les événements ischémiques et les concentrations sans tenir compte de l'observance du traitement. Une mauvaise observance peut diminuer les concentrations et provoquer des

événements thrombotiques. En plus, les populations incluses dans les études sont différentes en d'autres facteurs de risque bien connu et documenté dans la littérature d'être prédictif d'incidents thrombotique à savoir l'âge avancé, les antécédents thrombotique, un score CHA2DS2-VASC élevé, l'hypertension et le diabète [18], [195], [391] et qui doivent être pris en considération. Pour notre étude, on n'a pas pu évaluer l'éventuel effet cumulatif de ces différents facteurs en raison de l'effectif réduit. Néanmoins nous pensons qu'un dosage des taux résiduels permet de dépister les patients à risques de survenues des évènements thrombotiques.

C. Détermination de la plage d'exposition thérapeutique « Therapeutic exposure range » pour l'activité anti-FXa chez la population normoanticoagulée et évaluation de l'intensité d'anticoagulation chez la population à risque.

A l'heure actuelle, les « marges thérapeutiques » ne sont pas établies aussi bien pour le rivaroxaban que pour l'apixaban en raison du peu d'études publiées corrélant l'efficacité et la sécurité ou autrement dit les complications thrombotiques et hémorragiques avec les taux plasmatiques du médicament. Ainsi, les lignes directrices actuelles recommandent de se référer aux marges d'exposition attendue observées à l'état d'équilibre (phase stationnaire ou steady-state) dérivant des études de pharmacocinétique et ceux extraites des RCP des différentes molécules [210], [211].

En complément du RCP du rivaroxaban [89], deux études pivots [13], [180] ont rapporté les niveaux de médicament chez les patients recevant du rivaroxaban pour le traitement ou la prophylaxie de la MTEV et sont couramment mentionnés dans les lignes directrices et autres publications [135], [209], [217], [234]. Concernant la prévention et le traitement de la MTEV par le rivaroxaban, le résumé des caractéristique du produit (RCP ou SmPc) du rivaroxaban a rapporté des moyenne géométrique avec un intervalle de prédiction à 90% chez les patients recevant le rivaroxaban à une dose de 20 mg une fois par jour pour le traitement de la TVP aiguë (Tableau 93) [89]. Cependant, il n'y avait pas de marges plasmatiques publiées pour les patients avec FANV.

Tableau 93: Plage d'exposition attendue des niveaux plasmatiques de rivaroxaban des essais cliniques [89]

Indication	Posologie (dose)	Test	Temps pic	C creux* (ng/ml)	C pic* (ng/ml)
TVP aiguë	20 mg (1x/jr)	AXA	2-4 h	32 [6-239]	215 [22-535]

* Moyenne géométrique [10^{ème} et 90^{ème} percentiles]

FANV : prévention des AVC/ES lors d'une fibrillation atriale non valvulaire

MTEV : prévention des récidives et traitement dans la maladie thromboembolique veineuse

Par ailleurs, deux études de phase II pour le traitement de la TVP aiguë ont collecté des données pharmacocinétiques pour une modélisation de la pharmacocinétique du rivaroxaban chez les patients atteints de TVP aiguë. Les données basées sur 4 634 échantillons de plasma rivaroxaban provenant de 870 patients ont été incluses [180]. La pharmacocinétique du rivaroxaban a été bien décrite par un modèle à un compartiment et la pharmacocinétique de toutes les doses de rivaroxaban testées (doses quotidiennes totales de 20 à 60 mg) était

prévisible c'est-à-dire qu'elles ont été affectées par des facteurs démographiques anticipés. Les valeurs estimées de la C pic et de la C creux à l'état d'équilibre après l'administration de 20 mg une fois par jour sont présentées dans le tableau 94 suivant.

Tableau 94: plage d'exposition attendue des niveaux plasmatiques de rivaroxaban par modélisation [13]

Indication	Posologie (dose)	Test	Temps pic	C creux* (ng/ml)	C pic* (ng/ml)
FANV	20 mg (1x/jr)	AXA	2-3h	44 [12–137]	249 [184–343]
	15 mg (1x/jr)	AXA	2-3h	57 [18–136]	229 [178–313]
MTEV	20 mg (1x/jr)	AXA	2-3h	26 [6-87]	270 [189-419]

* Moyenne géométrique [5^{ème} et 95^{ème} percentiles]

FANV : prévention des AVC/ES lors d'une fibrillation atriale non valvulaire

MTEV : prévention des récurrences et traitement dans la maladie thromboembolique veineuse

Pour la prévention des AVC/ES chez les patients atteints de FANV, aucune étude de recherche de dose et de marges thérapeutique n'a été menée chez les patients atteints de FANV. Les doses destinées à cette population de patients proviennent des études de phase II pour le traitement de la TVP. Cependant, comparés aux patients atteints de TVP, les patients atteints de FA sont généralement plus âgés et susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée. Un modèle pharmacocinétique de population pour le rivaroxaban chez les patients atteints de FA a été construit sur la base des données des études de traitement de la TVP, en tenant compte du fait que les populations de FA sont généralement plus âgées que celles recevant du rivaroxaban pour le traitement de la TVP. Une population virtuelle de 1 000 patients âgés atteints de FA a été simulée. Dans cette population virtuelle de FA recevant 20 mg de rivaroxaban une fois par jour, la C pic et la C creux moyennes étaient de 290 et 32 ng/L, respectivement. De plus, les données de ces simulations ont démontré qu'une insuffisance rénale modérée (DFG : 30 à 49 ml/min) et, dans une moindre mesure, un âge avancé (≥ 75 ans) entraînaient une légère augmentation de l'exposition au rivaroxaban en raison d'une clairance réduite, d'un temps de demi-vie d'élimination prolongé et d'une augmentation des valeurs C creux [13]. Ceci est attendu car environ un tiers de la dose de rivaroxaban est excrété sous forme inchangée par les reins [392] et les patients âgés sont susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale [393].

Pour l'apixaban, les essais cliniques ARISTOTLE et AMPLIFY se sont menés avec évaluation de l'activité anti-facteur Xa par la méthode chromogénique du kit commercial Rotachrom^R Heparin (Stago Diagnostic). Le tableau ci-dessous présente l'exposition, à l'état

d'équilibre, via l'activité anti-Facteur Xa attendue pour chaque indication extrait du RCP pour l'apixaban [132] (tableau 95).

Tableau 95: Plage d'exposition attendue des niveaux plasmatiques d'apixaban des essais cliniques [132]

Indication	Posologie (dose)	Test	Temps pic	C creux* (ng/ml)	C pic* (ng/ml)
FANV	5 mg (2x/jr)	AXA	3-4h	103 [41–230]	171 [91–321]
	2.5mg (2x/jr)	AXA	3-4h	79 [34–162]	123 [69–221]
MTEV	5 mg (2x/jr)	AXA	3-4h	63 [22-177]	132 [59-302]
	2.5mg (2x/jr)	AXA	3-4h	32 [11-90]	67 [30-153]

* Moyenne géométrique [5^{ème} et 95^{ème} percentiles]

FANV : prévention des AVC/ES lors d'une fibrillation atriale non valvulaire

MTEV : prévention des récidives et traitement dans la maladie thromboembolique veineuse

En plus de ces plages d'exposition dérivant des études d'essais cliniques, des études pharmacocinétiques récente ont été menées. Le cas de l'étude Byon et al qui a inclus dans son modèle pharmacocinétique et dynamique 8 323 concentrations d'apixaban provenant de 970 sujets, recueillis dans huit études de phase I, une étude de phase II sur la TVP et deux essais cliniques de phase III sur le traitement de la TEV [373]. Les marges rapportées sont résumées dans le tableau 96 ci-dessous :

Tableau 96: Plage d'exposition attendue des niveaux plasmatiques d'apixaban par modélisation [373]

Indication	Posologie (dose)	Test	Temps pic	C creux ^o (ng/ml)	C pic ^o (ng/ml)
MTEV	5 mg (2x/jr)	AXA	3-4h	63.2 [21.7-176.5]	132.3 [58.6-302.2]
	2.5mg (2x/jr)	AXA	3-4h	32.0 [11.0-89.5]	67.0 [29.7-153.2]

^o Médiane [5^{ème} et 95^{ème} percentiles]

FANV : prévention des AVC/ES lors d'une fibrillation atriale non valvulaire

MTEV : prévention des récidives et traitement dans la maladie thromboembolique veineuse

Les résultats de cette analyse n'ont pas démontré de différence par rapport aux fourchettes rapportées dans le RCP suggérant que ces marges devraient être pertinentes pour la population générale traitée pour MTEV.

Dans une autre étude toujours pharmacocinétique évaluant l'exposition à l'apixaban durant la phase stationnaire chez des patients avec FANV, les auteurs ont inclus dans le modèle

les données de 12 études cliniques de phase I, II et III (ARISTOTLE) mondiaux mais aussi chez des sujets Japonais atteints de FANV et SCA [375]. Les plages rapportées sont résumées dans le tableau 97 :

Tableau 97: Plages d'exposition attendues des niveaux plasmatiques d'apixaban par modélisation [375]

Indication	Posologie (dose)	Test	Temps pic	C creux* (ng/ml)	C pic* (ng/ml)
FANV	5 mg (2x/jr)	AXA	3-4h	103 [40.9–230]	171 [91–321]
	2.5mg (2x/jr)	AXA	3-4h	79 [34–162]	229 [178–313]

Les marges retrouvées pour ce modèle étaient également superposables aux plages rapportées dans le RCP de l'apixaban pour les patients avec FANV.

Bien que les données sur les plages attendues obtenues à partir des études cliniques et pharmacocinétique sont disponible et largement recommandées par les guidelines, les données sur ces marges d'exposition in "real word" disponibles sont limitées. Les études en vrai vie traitant cette question sont résumées dans le tableau 98 suivant :

Tableau 98 : Les marges d'exposition attendues pour les études en vie réelle

Auteur/pays [Référence]	N patients	N échantillons	Indication	Type AOD/ Posologie	Type de dosage	C creux (ng/ml)	Cpic (ng/ml)
Notre étude	N total : 147 Riva :99 Apix :33	Riva :C creux 99 C pic :99 Apix :C creux :33, C pic : 33	FANV MTEV	Riva :20/15mg Apix :5/2.5mg	AXA (STA-Liquid-anti-Xa)	Riva20mg [°] MTEV: 22 [8-77.4] Riva15mg [°] FA: 46 [7.4-154.2] Apix5mg [°] FA: 115[34-265.8] Apix2.5mg [°] FA: 99.5[23-150]	Riva20mg [°] MTEV: 198 [131-303.6] Riva20mg [°] FA: 305 [121.1-520.7] Apix5mg [°] FA: 283 [47-410.8] Apix2.5mg [°] FA: 171.5 [59-331]
Reda et al Allemagne 2022 [382]	N total :1402 Riva : 971 Apix : 431	Apix :Cpic: 212 Ccreux : 173 Riva :Cpic :556 Ccreux :416	MTEV	Riva : 20/10mg Apix : 5/2.5 mg	AXA (chromogenic Coamatic heparin assay)	Riva20mg [°] : 30 [8-55] Apix 5mg [°] : 71[13-114] Apix 2.5mg [°] : 34[07-68]	Riva 20mg [°] :227-[98-367] Apix 5mg [°] : 160[63-299] Apix 2.5mg [°] : 90[37-161]
Limchareon et al Thaïlande 2022 [356]	N : 71	Apix5mg Cpic :46 Ccreux 25 Apix2.5mg Cpic :46 Ccreux 25	FANV	Apix :5/2.5mg	AXA (Biophen heparin)	Apix 5mg [°] : 110[63-229] Apix 2.5mg [°] : 120 [76-168]	Apix 5mg [°] : 205[125-412] Apix 2.5mg [°] : 170[127-269]
Ahuja et al USA 2023 [394]	N total: 119 Riva :57 Apix : 62	N :144 Riva 20mg :Cpic : 16 Ccreux 23 Apix5mg : Cpic : 14 Ccreux : 8 Apix2.5mg: Cpic :11Ccreux : 11	FANV MTEV		AXA(Chromogenic HemosIL liquid anti-Xa assay)	Riva 20mg ^{**} : 98[14-209] Apix 5mg ^{**} :105 [41-274] Apix 2.5mg ^{**} : 91 [05-173]	Riva 20mg ^{**} : 315.1[19-517] Apix 5mg ^{**} : 259[102-657] Apix 2.5mg ^{**} : 255[46-477]
Marvi et al République Slovaque 2021 [351]	N: 62	Apix5mg	FANV	Apix :5/2.5mg	AXA (STA Liquid anti-Xa assay Stago Diagnostic)	Apix 5mg ^{**} : 106[28-255] Apix 2.5mg ^{**} : 73[03-137]	Apix 5mg ^{**} : 213[95-410] Apix 2.5mg ^{**} : 129[80-329]
Toorop et al 2020 Pays-bas [264]	N total :152 Riva :51 Apix :50 Dabi : 51	Riva20mg :42 X2 Riva15mg: Cpic:5 Ccreux:6 Apix5mg : Cpic :44 Ccreux :45 Apix2.5mg:5	FANV MTEV	Riva: 20/15/10mg Apix:5/2.5mg Dabi:110/150 mg	AXA(Chromogenic HemosIL liquid anti-Xa assay)	Riva20mg*:43.8[3-175] Riva15mg*:50.7[6-221] Apix 5mg*: 99.9[20-281] Apix 2.5mg*: 69.3[27-169]	Riva 20mg*:298.2 [139-434] Riva15mg*:253.2[184-366] Apix 5mg*:209.3[71-484] Apix 2.5mg*: 141.2[86-266]
Rosian et al Romanie2020 [395]	N :53	Apic 5mg :53X2	FANV	Apix 5mg	LC-MS/MS	Apix5mg [°] : 132.3[90.4-184.2]	Apix 5mg [°] :287.3[198.6-396.8]
Cosmi et al Italy 2019 [396]	N total :190 Riva MTEV: 101 FANV: 63 Apix FANV:68 Dabi:59	Riva MTEV 20mg: 101 FANV 20mg: 37 FANV 15mg: 26 Apix FANV 5mg: 52 FANV 2.5mg: 16	MTEV FANV	Riva: 20/15mg Apix:5/2.5mg Dabi:110/150 mg	AXA (STA Liquid anti-Xa assay Stago Diagnostic)	MTEV: Riva20mg*: 30 [15-76] FANV Riva20mg*: 35 [14-74] Riva15mg*: 26.8 [15-55] FANV	MTEV: Riva20mg*: 191 [48-460] FANV Riva20mg*: 227 [41-449] Riva15mg*: 179.6 [77-355] FANV

						Apix5mg*:105.1[32-352] Apix 2.5mg*: 70[22-110]	Apix 5mg*: 245[99-486] Apix 2.5mg*:135[52-200]
Miklic et al République Slovaque 2019 [360]	N: 60	Riva 20mg:30X2 15mg 30X2	FANV	Riva:20/15mg	AXA(STA Liquid anti- Xa assay Stago Diagnostic)	FANV Riva20mg** : 26 [06-300] Riva15mg** : 27 [04-176]	FANV Riva20mg** : 255 [115-460] Riva15mg** : 217 [126-924]
Al-Aieshy et al Suède 2016 [255]	N:71 20mg:61 15mg:10	Riva C creux : 71 C pic : 30 (20mg)	FANV	Riva:20/15mg	AXA(STA Liquid anti- Xa assay Stago Diagnostic)	FANV Riva20mg ^{°°} : 34 [13-62] Riva15mg ^{°°} : 30 [22-65]	FANV Riva20mg** : 239 [138-400] Riva15mg : /
Testa et al Italy 2016 [397]	N total :330 Riva:71 Apix: 99 Dabi:160	Riva C creux :71 C Pic : 71 Api C creux : 99 C pic : 99	FANV	Riva: 20/15mg Apix:5/2.5mg Dabi:110/150 mg	AXA (STA Liquid anti- Xa assay Stago Diagnostic)	FANV Riva20mg* : 39 [16-74] Riva15mg* : 25 [17-49] FANV Apix5mg* :110 [44-252] Apix 2.5mg* : 91 [57-196]	FANV Riva20mg* : 247 [61-449] Riva15mg* : 190 [77-355] FANV Apix 5mg* : 242 [106-374] Apix 2.5mg* :161[109-288]
Francart et al USA 2014 [398]	N:29	Riva :29 X 2	FANV	Riva :20mg	AXA (BIOPHEN DiXal) LC-MS/MS	Riva20mg*** : [28.5-91.5] Riva20mg*** : [4.3-95.7]	Riva20mg*** : [100-524] Riva20mg*** : [103-660]

Riva: Rivaroxaban, Apix: Apixaban, Dabi : Dabigatran, MTEV: maladies thromboemboliques veineuses, AXA : activité anti-facteur Xa assay, Ccreux : concentration au creux,

Cpic : concentration au pic

° Médiane [5^{ème} -95^{ème} percentiles], °° médiane [IQR :25^{ème} -75^{ème} percentiles], °°°médiane [10^{ème} -90^{ème} percentiles] **Médiane [min-max], * Moyenne [min-max], ***[min-max]

Pour notre cohorte de patients avec MTEV sous rivaroxaban dose standard 20mg (tableau52), la médiane ainsi que les percentiles 5 et 95^{ème} au creux et pic étaient inférieures à ceux rapporté dans le RCP du rivaroxaban et les fourchettes plus étroites mais qui demeurent proches [89](tableau 93). En les comparants aux marges de l'étude pharmacocinétique de Mueck, la médiane et les percentiles sont presque similaires au creux, cependant au pic, ils ont tendance à être inférieures et plus étroits [13] (tableau 94). Par ailleurs, tous nos patients avec MTEV présentaient des taux au creux dans les marges thérapeutiques rapportées dans le RCP du rivaroxaban pour la MTEV [89] ou les marges estimées dans le modèle de Mueck, cependant la moitié de nos patients (50% soit 8/16) présentait des taux en dessous du 5^{ème} percentile (189ng/ml) des concentrations au pic rapporté par Mueck. En les comparants aux études en vie réelle, nos fourchettes étaient proches de ceux retrouvées dans les études de Cosmi et Reda avec une médiane plus faible dans notre étude [382], [396] (tableau 98).

Concernant les marges retrouvées chez les patients avec FANV sous rivaroxaban (tableau 52), les médianes, 5^{ème} et 95^{ème} percentiles au creux étaient proches des plages publiées par Mueck (tableau94) pour les deux posologies standard et adaptée, cependant la médiane et les percentiles ont tendance à être plus faible dans notre étude au pic par rapport aux marges de Mueck pour les patients sous rivaroxaban 20mg. A la posologie réduite (15mg), notre médiane et percentiles était plus élevées avec une fourchette plus large au pic en les comparants à ceux de Mueck [13]. Important à noter que la fréquence des taux plasmatiques chez nos patients hors marges thérapeutiques de Mueck était au creux 22% (5/22) et 14% (6/61) et 54% (13/22) et 59% (33/61) au pic pour les doses 15 et 20 mg respectivement, ce qui signifie que plus que la moitié de nos patients présentaient des taux hors marges au pic. Les fréquences de taux hors marges observées dans les différents sous-groupes de notre étude étaient plus importantes à ceux rapporté par l'étude de Reda où les pourcentages des taux hors marges se situaient entre 5% et 13% (tableau98). L'auteur a rapporté que les taux hors marge étaient plus fréquents au pic qu'au creux, la même constatation noté dans notre étude [382]. En confrontant nos marge pour la FANV des deux posologies (20et 15 mg) en médiane [5^{ème}, 95^{ème} percentiles] ou en moyenne [Min, Max] aux marges rapportés dans les études portant sur des patients en vie réelle, on a constaté que nos marge au pic et creux ont tendance à être plus élevées et plus étendues par rapport aux fourchettes cité par Francart, Al-Aieshy, Testa , Ahuja, Miklic et Reda (Voir tableau98), cependant elle étaient proche de ceux de Toorop pour la posologie 20 mg [264].

Pour les marges d'apixaban chez nos patients sous apixaban 5 et 2.5 mg (tableau52), elles étaient très proche de ceux figurant sur le RCP au creux avec des médianes au pic plus élevée en 5mg et plus faible en 2.5mg à ceux du RCP (tableau 95). On remarque clairement que les

5^{èmes} percentiles pour les marges au pic de notre cohorte sont nettement inférieurs à ceux du RCP néanmoins les 95^{ème} percentiles étaient proches. En évaluant la fréquence des taux plasmatiques de nos patients hors marge thérapeutique rapporté dans le RCP apixaban, on a retrouvé des pourcentages au creux à 11% (2/17) et 14% (2/14) pour les posologies 5mg et 2.5 mg respectivement, cependant ils étaient nettement plus élevés au pic avec des pourcentages à 23% (4/17) et 52% (9/14) pour les doses 5 et 2.5mg respectivement.

En confrontant nos marges aux données des études en vie réelle, elles étaient également proche à de nombreuses études [351], [356], [394], [395], [396], [397] notamment au creux avec une tendance légère à être plus élevées au pic, une augmentation qui était un peu plus marquée par rapport aux marges retrouvée dans l'étude de Toorop [264] (tableau 98).

Récapitulatif, nos résultats ont relevé qu'au creux, les marges des taux de rivaroxaban et d'apixaban observés étaient proches de ceux rapportées dans les RCP respectives pour chaque AOD [89], [132] ou bien ceux élaborées par Mueck pour le rivaroxaban [13]. Cependant, au pic il y avait des différences de nos marges observées par rapport à ceux de Mueck et des RCP pour les deux AOD pour les différentes posologies et indications.

La différence entre ces dernières données et les taux plasmatiques maximaux observés peut en outre être constatée dans la fréquence élevée des mesures en dehors des plages attendues au pic dépassant les 50% et de ce fait ne se situait pas dans une fourchette typique pour les intervalles du 5^{ème} au 95^{ème} et du 10^{ème} au 90^{ème} percentile. Il y avait quelques différences dans les caractéristiques des patients entre les cohortes d'utilisateurs d'apixaban et de rivaroxaban, telles que la répartition par sexe, âge, ethnie, prise médicamenteuses associée et la fréquence des patients avec d'autres comorbidités, mais la fréquence des niveaux de médicament en dehors de la plage attendue constatée ne différait pas significativement entre les cohortes. Cette différence des marges au pic a été également constatée dans l'étude récente de Reda et al où on a travaillé sur une cohorte plus large de 431 et 971 patients sous apixaban et rivaroxaban respectivement. L'auteur a rapporté des fréquences de taux en dehors de l'intervalle de 43.5% et 32.5% pour le rivaroxaban 20 et 10mg respectivement, pas le cas pour l'apixaban qui avaient des marges au pic similaire à ceux du RCP [382]. Ces données suggèrent que les intervalles du 5^{ème} au 95^{ème} percentile rapportés par Mueck et al et les RCP ne sont pas bien adaptés pour servir de données de référence aux intervalles post-dose maximaux (pic). Les valeurs plasmatiques rapportées sont descriptives et dépendent de l'étude, de la population étudiée et de la dose de médicament étudiée. Elles concernent des résultats post hoc qui n'ont pas eu d'impact sur les décisions de posologie dans aucun des essais cliniques. De plus, les associations entre les valeurs plasmatiques et les événements cliniques étaient par définition de

nature observationnelle. En raison des différences dans les populations étudiées entre les patients atteints de maladies thromboembolie veineuse (MTEV) et ceux atteints de FA, la même dose de médicament peut avoir des plages attendues différentes pour différentes indications [399]. Par ailleurs, les différences de marges pourraient s'expliquer par les différences d'effectifs inclus entre les études, la dépendance des concentrations plasmatiques des caractéristiques cliniques des patients ainsi que de la grande variabilité interindividuelle des niveaux de médicaments documentée par la littérature [175], [396], [400], [401], [402]. De plus, les marges dépendent également de la technique de dosage pondérale par LC-MS/MS ou chromogénique ainsi des différents type des tests de mesure de l'activité anti-Xa [87], [222], [403], [404].

Dans l'ensemble, le bon accord entre les taux d'apixaban et de rivaroxaban observés au creux de notre cohorte et les plages d'exposition attendues des RCP et de Mueck démontre la validité à la fois de nos données et des plages attendues indiquées dans la littérature. Cela ne s'applique pas au taux plasmatique observés et attendus aux pic et d'autres études sur une population plus larges sont nécessaire afin que nos marges thérapeutiques et ceux extrapolées des données pharmacocinétiques au cours des études cliniques pivots soient validées chez des patients en vie réelle 'real life'.

Pour résumer cette problématique, la détermination des marges thérapeutique optimaux pour l'anticoagulation avec des AOD à long terme est un challenge du fait que l'association entre la dose du médicament et la concentration plasmatique est confondue par les caractéristiques cliniques, en particulier l'âge et la fonction rénale [15] et nécessite certainement des recherches plus approfondies (en particulier pour le rivaroxaban, l'apixaban). Néanmoins les niveaux dérivés des études pharmacocinétiques devraient probablement ne pas être utilisé, car ces données ne rapportent que le niveau de médicament attendu lorsqu'une dose définie de médicament est prise, mais ne sont pas en corrélation avec le risque de saignement ou de thrombose pendant la thérapie à long terme [15], [399], [405]. Une approche possible pourrait consister à définir des niveaux extrêmes de médicaments associés à des taux élevés de saignements ou d'accidents vasculaires cérébraux, mais cela reste une question ouverte.

D. Détermination des valeurs attendues des TP/INR et TCA chez la population normoanticoagulée et définir les seuils d'un sur ou sous dosage

1. Détermination des valeurs attendues du bilan d'hémostase de routine chez les patients normoanticoagulée.

Le désir de surveiller les anticoagulants persiste, car les conséquences d'un traitement excessif ou insuffisant peuvent être des saignements majeurs ou des événements thromboemboliques. Cliniquement, la tentation est de recourir aux tests de coagulation habituels, même s'ils ne quantifient pas de manière fiable les effets des AOD. Plusieurs recherches se sont penchées sur l'impact des AOD sur les tests de coagulation de routine tels que le temps de coagulation activée (TCA) et le temps de prothrombine (TP) et ses dérivés TP-INR et le RatioTQ. Des études ont également été menées afin de savoir s'il existait une corrélation entre la concentration en médicament et les résultats des tests de coagulation. Malgré les nombreux travaux portant sur cette problématique, la distribution du TP, INR, RatioTQ ainsi que le TCA et son ratio chez les patients sous traitement par apixaban, et rivaroxaban n'est toujours pas clair. L'objectif de cette partie de notre travail est de définir les valeurs standards de TP, INR, RatioTQ, TCA et RatioTCA chez les patients normoanticoagulés utilisant des AOD.

Bilan d'hémostase chez les patients sous rivaroxaban :

Un total de 198 prélèvements a été évalués chez 99 patients normoanticoagulés traité par rivaroxaban a été étudié.

➤ TP et dérivés INR et RatioTQ :

Au creux, le TP présenté une médiane à 81% avec une marge correspondant aux 5^{èmes} et 95^{ème} percentiles entre 55% et 100% correspondant à des concentrations médianes à 43ng/ml allant de 7 à 130ng/ml (tableau80). Notre médiane et marge sont proches de celles rapportées dans la publication de Miklic estimé à 83 [53-95]% sur environ 160 échantillons provenant de 30 patients sous rivaroxaban 15 et 20mg[360].

Le TP était normal dans 75% des cas au creux, cependant on a noté que la différence en médianes et marges des concentrations entre sujets avec TP bas et TP normal étaient statistiquement significatives (73 vs 36 ng/ml, p=0.000) (tableau81). Notre pourcentage de patient avec TP normal était supérieur à celui rapporté dans l'étude de Francart et al portant sur

29 patients présentant une marge d'AXA creux entre [8.9-92] ng/ml où le taux était à 59% pour la combinaison réactif-automate faite par STA Neoplastin CL plus sur STA-R Evolution automate. Néanmoins, il était proche de celui noté pour le couple HaemosIL RecombiPlasTin2G sur ACL TOP 700 estimé à 78% de cas de TP normal dans la même étude. Dans cette étude, l'auteur a testé les performances de plusieurs combinaisons de réactif-Automate via à vis des doses thérapeutiques de rivaroxaban. Le taux de TP normal au creux variait de 19% à 93% selon la combinaison réactif-Automate [398]. La différence de sensibilité du TP selon la combinaison réactif-automate a été largement documentée par des études in vitro menées sur une gamme d'échantillons de plasma dopé d'AOD et ont montré que l'effet des AOD sur les tests de coagulation par formation de caillot dépend des réactifs et appareils utilisés [209], [222], [231], [246].

Important à souligner que le TP était normal pour des concentrations d'AXA creux dépassant les 100 ng/ml (3/75 avec TP normal) et bas chez 3 patients ayant des taux d'AXA <50ng/ml ; la plage en dessous de laquelle l'hémorragie n'est pas censée être aggravée par l'effet du médicament [208]. Cependant, le TP était normal chez la totalité des patients du sous-groupe (N=32) avec des taux d'AXA creux <30ng/ml. Cela signifie qu'un TP normal n'exclut pas la présence des taux plasmatique thérapeutique de rivaroxaban entre 50 et 100 ng/ml et même plus de 100ng/ml. Cette constatation n'est pas en accord avec l'observation de Sennesael qui a retrouvé que la totalité de ces 10 patients sous rivaroxaban avaient un TP bas pour des taux d'AXA >30ng/ml. Sauf que l'auteur a évalué les échantillons chez des patients admis pour des évènements hémorragiques, prélevés entre 9 et 38 heures après la prise de rivaroxaban et présentant une fourchette d'AXA allant de [5-358] ng/ml [406]. Dans la littérature, de nombreuses études ont conclu à la non fiabilité d'un TP normal pour l'exclusion des concentrations en dessous ou dans les marges thérapeutique cliniquement significative [225], [231], [247], [407], [408], [409], [410]. Dans l'article très récent de Lippi et Favalaro publié Mars 2024 dernier, les auteurs ont conclu que le TP peut être uniquement utilisé pour éliminer des niveaux élevés de rivaroxaban, avec la limitation inhérente que la limite basse de sensibilité analytique de ce test semble trop élevée pour prendre une décision clinique précise chez la plupart des patients avec des taux compris entre 30 et 100 ng/ml [411].

Concernant l'INR et le RatioTQ, seulement 39% et 33% de patients respectivement ont dépassé 1.2 pour des marges de concentrations statistiquement plus élevées de celles observés chez ceux avec INR ou RatioTQ < 1.2 (voir médiane et marge AXA creux sur tableau 81). Ce résultat est proche de celui rapporté dans l'étude d'Al-Aieshy évaluant sur 71 échantillons

prélevés au creux le TP exprimé en INR. La moyenne d'AXA creux dans cette étude était à 34 [5-84] ng/ml proche de la nôtre à 43 [7-130] ng/ml (tableau81). L'auteur a trouvé que seulement le tiers (soit 33%) de patients avait un INR > 1.2 ce qui concorde avec nos résultats d'INR et RatioTQ.

L'INR creux de nos patients présentait une moyenne à 1.18 et s'étendait de 1.00 à 1.54 (tableau81), une fourchette légèrement plus large que celle notée dans l'étude d'Ono qui a rapporté une moyenne à 1.08 [1.03-1.12] chez 34 patients Japonais recevant du rivaroxaban 15 et 10 mg une et deux fois par jour selon l'indication. Donc, les différences en ethnies, posologies adoptées et également en réactifs utilisés pourraient bien expliquer la divergence des normes standards retrouvées entre les études [412].

Dans notre cohorte, les patients présentaient une médiane avec marge de RatioTQ creux à 1.14 [1.00-1.50] (tableau 80) avec le réactif STA-Neoptimal de STAGO sur l'automate STA Compact Max. Dans l'étude de Francart, le Réactif STA Neoplastin Cl plus sur l'automate STA-R Evolution a donné une marge entre 1.08 et 1.35 au creux. Les fourchettes allaient de 1.02 à 1.61 selon la combinaison réactif-automate dans la même étude ce qui confirme de nouveau les études concluant à la différence de sensibilité du TP aux AOD selon le réactif et l'automate utilisé [398]. Dans l'étude Testa et al, on a rapporté qu'un taux plasmatique à 120 ng/ml de rivaroxaban a montré un RatioTQ entre 1.12 et 1.56, un résultat similaire à notre étude où les 3 patients avec des concentrations à 120 ± 2 ng/ml ont affiché un ratioTQ entre 1.10 et 1.50 [397].

Au pic, la médiane du TP était bas à 44% avec une marge allant de 25% à 71% (tableau 80) et donc un TP un peu plus bas que celui noté chez la cohorte de Miklic estimé à 54% en médiane avec une marge entre 35% et 72% [360].

Uniquement 5 patients parmi les 99 (5%), avaient un TP normal (tableau82), justifié par une différence très significative entre les concentrations d'AXA pic entre les deux groupes TP diminué et Normal (305 vs 142) ng/ml, cependant important à souligner que chez ces patients, une marge de concentration allant de 121 à 183ng/ml n'a pas entraîné la baisse du TP, rappelant de nouveau qu'un TP normal n'exclut pas des taux thérapeutiques dépassant les 100 ng/ml de rivaroxaban. Ce résultat est en accord avec les conclusions de plusieurs études ainsi que les recommandations récentes qui insistent sur le fait que le TP est un test qualitatif avec une limite basse de sensibilité [411] et donc un TP normal n'exclut pas la présence de concentrations thérapeutiques en rivaroxaban [209], [211], [408].

Dans l'étude Francart, aucun TP n'était normal avec le réactif STA Neoplastin Cl plus au pic, [398]. Néanmoins sur la totalité des TP étudiés au pic avec l'ensemble des réactifs évalués, 96% des TP étaient bas, parfaitement en accord avec nos résultats (95%). Dans l'étude d'Al-Aleishy, on a rapporté également le même pourcentage que dans l'étude Francart pour les patients avec TP bas (29/30)[255].

Le RatioTQ de notre cohorte au pic s'étendait sur une marge de 1.23 à 2.86 avec une moyenne à 1.87, une marge proche de celle enregistrée dans l'étude Francart pour le réactif STA Neoplastin Cl plus allant de 1.28 à 2.44, cependant elle a l'air plus étendue par rapport à la marge rapporté par Ono à 1.45 [1.35-1.56] [412]. Dans l'étude Francart le RatioTQ variait de 1.09 à 3.07 selon la sensibilité des réactifs testés[398].

Le RatioTQ était chez la majorité des patients supérieure à 1.2 (95%) et l'INR chez 75%. Cependant, le RatioTQ était > 1.5 chez 70% alors que l'INR l'était chez 36% uniquement en dépit de taux d'AXA allant de 171 à 568 ng/ml (tableau82). Dans l'étude rétrospective d'Ofek portants sur 158 patients sous rivaroxaban, l'INR était > 1.2 chez 84.2% des patients, cependant l'auteur n'a pas trouvé d'association entre la prise de l'AOD et l'élévation de l'INR dans son étude de régression [413]. Les résultats de notre étude soutiennent les connaissances actuelles accumulées selon lesquelles les inhibiteurs directs du facteur Xa augmentent l'INR dans le cadre de leur activité pharmacodynamique, cependant, le TP et son ratio sont mieux sensible au rivaroxaban que l'INR et de ce fait l'INR n'est pas une option fiable pour évaluer l'efficacité et le profil de sécurité du rivaroxaban, car il est développé pour être utilisé uniquement chez les patients sous AVK [4], [226], [413].

Bien que le TP ou son RatioTQ soient relativement plus sensible que l'INR, ils ne peuvent être utilisés comme test quantitative pour l'évaluation de l'effet du rivaroxaban, en particulier que ces tests (TP, RatioTQ, INR) peuvent être affectés par des pathologies sous-jacentes ou des prise médicamenteuses associés chez les patients [414]. D'autant plus, la sensibilité des méthodes conventionnelles de TP est affectée par le type de thromboplastine utilisé ce qui est à l'origine des divergences entre les différents laboratoires bien que la variabilité inter-essais a été réduite grâce à l'utilisation d'un indice de sensibilité (ISI) spécifique au rivaroxaban, mais pas par conversion en un INR utilisé pour le suivi du traitement AVK [221], [415].

➤ TCA et RatioTCA

Au creux le TCA avait une médiane à 31.5sec allant de 30 à 39.70 sec (tableau 80), une médiane et marge inférieures et plus rétrécies que celle observé dans l'étude de Miklic allant de 30.6 à 50.7sec avec une médiane à 37.85 sec, cependant, notre médiane est proche de celle enregistrée dans l'étude d'Ono à 32sec [30.9-33.0]sec [360], [412]. Le TCA était par ailleurs normal chez 96% des patients au creux pour des niveaux d'AXAcreux allant de [7-135] ng/ml (tableau81), montrant ainsi un manque de sensibilité du TCA quant à la détection de faible concentration thérapeutique. Un résultat similaire a été enregistré dans l'étude de Francart où le TCA était normal dans 80% des cas sur l'ensemble des réactifs-automates [398]. Cette constatation est conforme avec les données rapportées dans de multiples études et recommandations stipulant que le TCA ne doit pas être utilisé pour exclure la présence des concentrations thérapeutiques cliniquement significative de rivaroxaban [211], [218], [231]

Au pic, la médiane du TCA était à 44.4 sec et marge thérapeutique entre 34.9 et 60.50 sec (tableau 80) et donc toujours en tendance d'être moins prolongé que la médiane et fourchette enregistré dans l'étude de Miklic rapportée à 52.4 sec et une marge entre [40.9-74]sec. Par contre, nos résultats demeurent plus allongés que ceux noté dans l'étude d'Ono qui a trouvé une médiane à 39.8 sec avec une marge entre [37-42] sec.

Le TCA au pic s'est prolongé chez 71% patients (tableau82), un peu moins des cas chez qui le TCA s'est prolongé dans l'étude de Francart qui a rapporté une élévation chez 87% des valeurs sur l'ensemble des réactifs employés. Cela indique qu'un taux considérable de TCA reste dans la normal pour des taux d'AXA thérapeutique au pic compris entre 133 et 526ng/ml. Ce résultat rapporté par d'autres études limite l'usage du TCA pour évaluer l'effet du rivaroxaban [234], [411].

La marge du RatioTCA au creux était comprise entre 1.00 et 1.35 (tableau80) avec 79% de patients avec ratio <1.2 (tableau81). Au pic, la marge passait à 1.17 - 2.02, avec 92% de patients ayant un ratio >1.2, néanmoins, le ratio persiste normal (<1.2) chez 8% de patients présentant une marge d'AXA entre 80 et 444 ng/ml (tableau82), rappelant de nouveau le manque de sensibilité du TCA par rapport au TP pour l'effet du rivaroxaban. Nos marges thérapeutiques restent proches de celles de STA PTT 5 de l'étude de Francart donnant les marges [1.06-1.15] et [1.12-1.50] pour le creux et pic respectivement.

D'après la revue de littérature de Douxfils portant sur l'impact du rivaroxaban sur les tests de coagulation :

- un RatioTCA compris entre 1,2 et 1,5 était associé à une fenêtre de concentrations plasmatiques de rivaroxaban le plus souvent comprises entre 30 et 200 ng/mL, cependant on a noté que 63 % de nos patients présentaient une activité anti-Xa supérieure à 200 ng/mL pour la même fourchette ;

- un ratio du TCA supérieur ou égal à 1,5 correspond à des concentrations de rivaroxaban supérieures à 200 ng/mL alors qu'il était associé dans près de 10% des cas à une concentration inférieure à 200 ng/mL dans notre cohorte [222].

Concernant la corrélation avec les concentrations plasmatiques, le TP, son RatioTQ et l'INR étaient significativement ($p < 0.0001$) et fortement corrélés aux taux d'AXA au creux et pic. La corrélation était presque à 60% avec les 3 bilans au creux. Au pic, la corrélation était à 65%, pour le TP, INR et 56% pour le RatioTQ (tableau 31). Pour le TCA et son RatioTCA, la corrélation était moyenne ($\approx 22\%$) et significative uniquement au pic alors qu'il n'y avait pas de corrélation au creux.

Les données rapportées dans la littérature étaient controversées. Nos résultats sont similaires à ceux rapportés dans l'étude de Zhang qui a objectivé une corrélation de 40% et 31% au creux entre TP et l'INR respectivement avec l'AXA creux. Au pic la corrélation variait de 30 à 43% entre le TP et l'AXA pic selon la posologie du rivaroxaban. L'auteur n'a mis en évidence une corrélation qu'avec le TCA au pic, comme pour notre étude, aux alentours de 34% vs 22% pour la nôtre [416]. Dans l'étude de Sin et al, menée auprès de 92 patients, le TP et le TCA étaient corrélés à 64.6% et 43.7% respectivement avec l'AXA au creux, cependant ils ne présentaient pas de corrélation avec les taux de rivaroxaban au pic [318] alors que le TCA au creux dans notre étude n'était pas corrélé. Dans l'étude Miklic, en corrélant le TP et TCA regroupé ensemble creux et pic, il a mis en évidence une corrélation à 77% et 76% avec les concentrations de rivaroxaban mesurée par LCMS/MS (Riv-LCMS/MS) respectivement [360]. Dans une autre étude Australienne, l'auteur a constaté que la corrélation dépend également du réactif utilisé où le coefficient de corrélation (r) allait de 0.44 à 0.77 pour le TP. L'auteur n'a pas mis de corrélation avec le TCA [407]. Cette corrélation TP et Riv-LCMS/MS a pu atteindre 87% dans l'étude de Douxfils [247] et dans la cohorte Al-Aeishy, on a objectivé une corrélation de l'INR avec Riv-LCMS/MS au pic uniquement ($r^2 = 0.41$, $p < 0.001$), cependant l'INR corrélé était mesuré par test POC et non pas par l'INR conventionnel. L'auteur a expliqué que cette

différence entre les deux méthodes de TP, selon laquelle le test POC semble plus sensible qu'un test TP conventionnel, pourrait dans une certaine mesure s'expliquer par la dilution plus élevée des échantillons de plasma dans la méthode de TP conventionnelle basée sur Owren. Une autre raison potentielle des différences observées pourrait être la source différente des thromboplastines employées.

Alors que notre étude a montré une corrélation linéaire des concentrations de rivaroxaban avec le TCA au pic, plusieurs études ont conclu que le rivaroxaban prolonge le TCA de manière dose dépendante, cependant la relation globale était non linéaire avec des études rapportant des données contradictoires concernant les plages de concentrations pour lesquelles la non-linéarité était la plus prononcée [210], [219], [231], [417].

1.2. Bilan d'hémostase chez les patients sous Apixaban :

Un total de 66 échantillons a été analysé chez 33 patients normoanticoagulés traité par apixaban a été étudié.

➤ TP et dérivés INR et RatioTQ :

Aussi bien au creux qu'au pic, le TP présentait une médiane dans la norme (86 et 75% respectivement) avec une marge thérapeutique allant de [58-100]% et [47-92]% au creux et pic respectivement (tableau80). Il s'est prolongé chez 12% des patients au creux et 42% au pic (tableau81, 82). De même, le RatioTQ et l'INR étaient < 1.2 chez presque les trois quarts des patients au creux (76% et 70%) respectivement (tableau81) et au pic presque 50% des patients en demeure (tableau82). Un résultat similaire a été observé dans la série de Goralczyk et al, portant sur 52 échantillons provenant de 42 patients où le TP était prolongé uniquement chez 17% des cas [418]. Dans la cohorte des 70 patients de l'étude suédoise de Skeppholm et al, le RatioTQ était normal chez 86% des patients au creux pas trop loin de nos chiffres [419].

➤ TCA et son RatioTCA

Le TCA et son Ratio présentait également des médianes dans la norme aussi bien au creux qu'au pic (tableau81). Au creux, tous les patients avaient un TCA normal et au pic seulement 12% ont assisté à une prolongation (tableau81, 82). Le RatioTCA est resté < 1.2 chez la majorité des patients (88% et 73% au creux et pic respectivement) (tableau81, 82). Un résultat semblable à celui de Skeppholm qui a enregistré 90% TCA normal [419].

Nos résultats ont révélé la faible sensibilité du TP à l'effet de l'apixaban. La sensibilité est médiocre ou presque absence pour le TCA. Nos résultats sont en harmonie avec ceux de la

littérature qui ont révélé que le TP et le TCA sont moins sensibles à l'apixaban que le rivaroxaban avec un changement minime des valeurs à une concentration de médicament considérable à 200 ng/mL. La plupart des tests TP et TCA reflètent mal l'effet anticoagulant de l'apixaban, et ils ne sont pas utiles pour évaluer sa présence en n'importe quelle quantité [411], [420].

Pour la corrélation, notre analyse a montré une corrélation moyenne à forte entre les taux d'AXA et le TP, RatioTQ et l'INR au creux et pic allant de 34% à 54%. Le TCA et son ratio ne présentaient pas de corrélation (tableau33). Dans l'étude précitée de Skeppholm et al, on a rapporté un résultat inverse à la nôtre où le TP-INR ne présentait pas de corrélation alors que le TCA a démontré une corrélation faible mais significative avec les taux d'apixaban mesuré par LCMS/MS (Apix-LCMS/MS) ($r^2=0.10$, $p<0.01$) [419]. Dans le travail d'Osanai, le TP présentait une corrélation forte au creux ($r=0.60$, $p<0.001$) et pic ($r=0.69$, $p<0.001$) avec l'AXA alors que la corrélation du TCA était moyenne ($r=0.28$, $p<0.01$ et $r=0.37$, $p<0.001$ au creux et pic respectivement) [421]. L'influence de l'apixaban sur les bilans d'hémostase a été étudiée de manière approfondie par Douxfils et al qui ont rapporté qu'aucun tests de coagulation conventionnels n'était suffisamment sensible pour fournir une estimation précise de l'effet pharmacodynamique du médicament, de sorte qu'il a été conclu que les tests chromogéniques anti-FXa plus spécifiques et plus sensibles seraient nécessaires pour évaluer le risque des saignements, ainsi que pour une estimation et une mesure précises de l'apixaban chez chaque patient [247]. Ces résultats ont été confirmés par Gouin-Thibault et al [422], qui ont également montré que la sensibilité des réactifs TP et TCA était dramatiquement faible, avec des ratios toujours inférieurs à 1,20 à une concentration plasmatique de 100 ng/mL, en accord en partie avec nos résultats. L'évaluation des méthodes modifiées visant à améliorer la sensibilité des tests de laboratoire communs à l'apixaban est en progrès. Par exemple, Barrett et al ont décrit une modification simple du TP pour augmenter sa sensibilité à l'apixaban et à un autre agent anti-FXa par ajout d'une solution de chlorure de calcium au réactif TP [423].

Pour des taux d'apixaban AXA>200ng/ml, 42% et 79% des TP et TCA de notre cohorte était normaux, un résultat qui renforce les données de la littérature montrant que le TP et TCA sont peu sensibles à l'effet de l'apixaban [210], [234], [237], [424]. Ainsi ni le TP ni le TCA ne sont recommandés pour le suivi de l'intensité d'anticoagulation [217], [404], [425].

Bien que les tests d'hémostase conventionnels présentent l'avantage d'être rapides et économiques, la sensibilité de leurs résultats pour évaluer les niveaux d'anticoagulation des

inhibiteurs du facteur Xa dans les échantillons de patients demeurent incertains [223], notamment le fait qu'aucune association n'a été clairement identifiée entre ces tests et les résultats cliniques, ainsi que les nombreuses difficultés associant la dépendance des concentrations plasmatiques de la dose administrée, le délai entre la prise du médicament et la collecte de l'échantillon sanguin, la combinaison automate-réactif utilisée [226], ainsi que les caractéristiques propres au patient [424]. De plus, leur fiabilité est facilement influencée par des variations dans les taux des facteurs de coagulation, des interactions médicamenteuses, pouvant conduire à des résultats erronés ou contradictoires et en raison de leurs demi-vies courtes, il est difficile de se fier à ces valeurs de laboratoire, car sauter ne serait-ce qu'une dose modifie considérablement les niveaux [237], [414], [426]. Tous ces divers facteurs sont à l'origine de l'importante variabilité des résultats des tests standards d'hémostase observée. Cela met en évidence une lacune actuelle dans le rôle des tests de laboratoire de routine pour la surveillance et la gestion des événements indésirables associés à ces nouveaux médicaments.

2. Détermination des seuils de surdosage ou sous dosages

Plusieurs études ont évalué la sensibilité et la spécificité des tests de coagulation de routine vis-à-vis les AOD, mais comment sélectionner l'index approprié et les valeurs seuils en association avec les événements cliniques sont encore controversées. Dans cette partie de notre étude, nous avons évalué les performances des différents tests de coagulation et déterminé les seuils capables de prédire la survenue d'événements cliniques chez la population étudiée. En raison du faible nombre de patients avec des événements thrombotiques, seule l'étude des performances et des valeurs seuil de surdosage (survenue d'événements hémorragiques) des tests du bilan de routine ont été étudiés.

Parmi les tests évalués (TP, RatioTQ, TCA), seul le TP au creux et pic présentaient un potentiel à être informatifs ($AUC > 0.50$). Le TP au pic présentait une capacité discriminatoire médiocre ($AUC = 0.526$) avec une sensibilité de 88.89% mais une spécificité faible à 26.21% pour un seuil de TP pic à 14% (Tableau83). L'analyse multivariée de ROC dans l'étude de Sakaguchi, a montré qu'une valeur seuil de TQ au pic de 19,2 secondes présente une sensibilité de 63,6 % et une spécificité de 72,2 % pour les événements hémorragiques majeurs et non majeurs cliniquement pertinents et un AUC à 0,66 [320], un seuil de spécificité meilleure à celui de notre étude. Dans la méta-analyse de Liu, sur les trois études, incluant 4360 patients et évaluant la valeur prédictive du TQ au pic mesuré 2-4 h après la prise du rivaroxaban, les résultats regroupés avaient une sensibilité de 0,61 (IC à 95 %, 0,44-0,75) et une spécificité de 0,71 (IC à 95 % 0,49-0,86) pour les événements hémorragiques quand la valeur seuil du TQ pic

était définie entre 19 et 25 secondes [427] et donc également une spécificité meilleure par rapport à la nôtre (voir tableau 99).

D'après la même étude, si on a défini le seuil TQ entre 15.4 et 15.5 secondes pour le TQ creux mesuré 15 jours après le début de la prise, la sensibilité serait de 91% avec une faible spécificité à 26%, un résultat proche de la nôtre où on a constaté une sensibilité à 100% et une spécificité faible à 35.92% pour un seuil de TP creux à 21% qui présente des capacités discriminatives modérées ($AUC \approx 0.7$). Liu et al a rapporté cependant que la sensibilité baisse à 50% avec une augmentation de la spécificité à 75% lorsque le TQ creux est mesuré deux mois après le début de prise du rivaroxaban. Dans une étude monocentrique, portant sur 199 patients sous rivaroxaban, Woodruff et al ont conclu qu'un $TQ \geq 30$ secondes, mesuré 24h après la prise, est associé un risque élevé de saignements avec une spécificité de 88% [428] (tableau 99). Cette hétérogénéité des résultats rapportée entre les études pourrait s'expliquer par les différences dans les indications, les posologies, les valeurs seuils voire même le timing de mesure du TP ou TQ et les durées de suivi des patients.

Concernant le Ratio TQ et le TCA, notre étude a révélé que ces tests n'ont aucune capacité discriminative ($AUC < 50\%$) et donc sont peu informatives. En effet, selon les études, le TCA a présenté une sensibilité et spécificité modérée pour la survenue des saignements uniquement chez les patients sous Dabigatran [261], [429].

Tableau 99: Caractéristiques des études évaluant la valeur prédictive du TP pour la survenue des hémorragies

Auteur Pays année	Indication	Posologie / jour	Durée de suivi	Durée du trt avant pvt	Timing du pvt	N total de patients	Nbe de cas (EH)	Nbe de Témoïn	Seuil TQ (sec)	Sen %	Spe %	VP	FP	VN	FN	
Woodruff et al 2018 USA[428]	TVP et FA	10/15/20 15X 2	23 mois	NR	24 h	199	41	158	30	NR	88%	NR	NR	NR	NR	
Ten Cate Et al 2017 Europe [424]	TVP/ EP	15 X 2	1 an	15 jr	2-4 h	3046	20	3026	22.2	70	50.66	14	1493	6	1533	
			1 an			2324	10	2314	13.7	100	27.40					
						2324	10	2314	14.4	60	50.78					
			2324	10	2314	15.5	50	75.24								
Sakaguchi et al 2017 Japon [320]	FANV	15/10	> 1 an	1 mois	3 h	94	22	72	19.2	63.60	72.20	14	20	8	52	
Nakano et al 2015 Japon [430]	FANV	15/10	> 7 mois	2 sem	3 h	48	145	33	20	46.67	87.88	7	4	8	29	

Sen : sensibilité, Spe : spécificité, VP : vrai positif, FP : faux positif, VN : vrai négatif, FN : faux négatif, Sec : secondes, Pvt : prélèvement, trt : traitement, sem : semaines, EH : évènement hémorragique, NR : non renseigné

E. Estimation de la variabilité intra et interindividuelle des taux de médicament pour le dosage de l'activité anti-FXa.

La variabilité intra- et interindividuelle des AOD a déjà été rapportée [179], [179], [431], [432], [433], mais son ampleur est toujours considérée comme négligeable pour la prise en charge. De plus, les AOD ont montré une variabilité interindividuelle de la concentration plasmatique à l'état d'équilibre, selon le type d'AOD et les caractéristiques du patient telles que la fonction rénale et le poids corporel [434]. Les résultats sont cependant rares et contradictoires, laissant place à des investigations plus approfondies. Dans ce chapitre de notre travail, nous discutons pour cette partie du travail nos résultats sur la variabilité interindividuelle évaluée chez des patients atteints de FANV ou MTEV traités par rivaroxaban ou apixaban au niveau de la wilaya de Sétif. Nous avons également évalué la variabilité intrarindividuelle en mesurant l'effet anticoagulant du rivaroxaban sur trois points temporels consécutifs espacé de 3 mois chacune. Enfin, nous avons évalué la corrélation entre les niveaux d'anticoagulation des deux AOD mesurés par activité anti-Xa et certains facteurs cliniques pouvant influencer les concentrations plasmatiques entre les individus et au sein de l'individu lui-même s'ils changent au cours du temps.

1. Variabilité intrarindividuelle

La variabilité intrarindividuelle a été évaluée chez 19 patients sous rivaroxaban à 3 mois d'intervalle à partir de la date d'inclusion. Nos résultats ont démontré des CV à 14% et 7% au creux et pic respectivement (tableau 86). La différence de moyenne évaluée par test de Friedman sur les 3 mesures n'a pas montré des variations significatives. Ainsi nos résultats indiquent l'absence de changement consistant des concentrations au creux et pic chez nos patients qui étaient stables cliniquement au cours du temps. Nos résultats sont en parfaite harmonie avec les études publiées notamment l'étude de Gulpen et al qui n'a pas objectivé une variation significative chez les 164 patients sous rivaroxaban ou dabigatran durant une année de suivi [435]. Cependant Zhang dans son travail chez les patients sous rivaroxaban avec des doses hors AMM (5 et 2.5mg deux fois par jour) a noté que la différence de taux était significative chez les patients avec posologie réduite entre le 3^{ème} et 30^{ème} jour ($p=0.029$) [402] (tableau 100). Cette différence est probablement attribuée au fait que l'auteur a travaillé avec des concentrations faibles non recommandées mais aussi a inclus une population d'âge plus de 80 ans de race caucasienne. Concernant l'ampleur des variations, notre étude a affiché des coefficients nettement moins prononcés par rapport à ceux enregistrés dans les différentes études allant de 27% à 39% au creux et de 16% à 23% pour le pic (tableau 100).

La différence peut s'expliquer par la variation des caractéristiques cliniques entre les patients inclus dans les différentes études, à la différence des tests statistiques employés dans chaque étude mais également peuvent être attribués au manque de puissance lié au faible effectif de notre étude (19 patients) et de ce fait nos résultats doivent être interprétés pour la variabilité intrarindividuelle avec prudence. Important a souligné qu'étant donné que la dose quotidienne d'AOD des patients ne change pas au cours des études (les patients ont reçu soit une dose standard, soit une dose réduite d'AOD). Il est remarquable qu'une telle variabilité importante ait été identifiée en particulier que les différents points de prélèvements pour les études précitées ne dépassent pas les 4 mois contrairement à la nôtre étalée sur 6 mois et donc une période qui n'est pas assez longue pour le développement d'un déclin de la fonction rénale pouvant être responsable de ces variations relativement importante (Tableau 86 et 100).

Tableau 100: Résumé des résultats et caractéristiques des études sur la variabilité intraindividuelle

Auteur/ pays Année [Ref]	Nbe total patients et par Type d'AOD	Indication	Protocole de prélèvement	Type de dosage	C creux (ng/ml)		Cpic (ng/ml)	
					Nbe d'échantillon	CV (%)	Nbe d'échantillon	CV (%)
Toorop et al Pays-Bas 2020[401]	N total : 152 Riva : 51 Apix : 50 Dabi : 51	FANV MTEV	3 pvt : 0, 2, 8 semaines	AXA (HemosIL, liquid anti-Xa)	Riva 20mg: 40 15mg: 5 Apix: 5mg: 43 2.5mg: 5	33 37 18 21	Riva 20mg: 40 15mg: 5 Apix: 5mg: 43 2.5mg: 5	17 22 15 20
Testa et al Italy 2016[397]	N total : 120 Riva : 71 Apix : 99 Dabi : 160	FANV	3 pvt Durant les 3 premiers mois après début de trt Multicentrique : A/B/C/D	AXA (Liquid anti-Xa Stago/ hyphen Biomed/Hyphen DiXal)	Riva 20mg: 37 15mg: 34 Apix 5mg: 73 2.5mg: 26	39 27 35 31	Riva 20mg: 37 15mg: 34 Apix 5mg: 73 2.5mg: 26	23 22 15 14
Miklic et al République slovaque 2019 [360]	N total : 60 Riva20mg : 30/30 Riva15mg : 30/30	FANV	3 pvt :0, 6-8 semaines ,12-14 semaines (3 à 4 mois)	LC-MS/MS / AXA (Berichrom Heparin /STA Liquid-Xa)	Riva (AXA Liqui antiXa Stago) 20mg°: 30 (6-130) 15mg°: 24 (7-127)	32 38	Riva (AXA Liqui antiXa Stago) 20mg°: 278 (163-540) 15mg °: 223 (159-573)	17 16
Mavri et al République slovaque 2021 [351]	N total : 62 Apix5 mg : 32/32 Apix2.5 mg : 30/30	FANV	3 pvt :0, 6-8 semaines ,12-14 semaines (3 à 4 mois)	LC-MS/MS / AXA (Berichrom Heparin /STA Liquid-Xa)	Apix (AXA Liqui antiXa Stago) 5mg°: 93 (47-224) 2.5mg°:70 (27-171)	29 30	Apix (AXA Liqui antiXa Stago) 5 mg°: 197 (109-388) 2.5 mg °: 138 (84-323)	17 20
Zhang et al Chine 2023 [402]	Total :145 Riva 5mg X2/jr 2.5mg X2/jr	FANV MTEV Autres	J 3 et J30	AXA (HemosIL, liquid anti-Xa)	Riva J3 -5mg°°: 0.22 ±0.15 J30-5mg°°: 0.24 ±0.14 J3- 2.5mg°°: 0.13 ± 0.10 J30-2.5mg°°: 0.15 ± 0.11	t=-0.677 P*=0.504 t=-2.238 P*=0.029	Riva J3-5mg°°: 0.64 ± 0.31 J30- 5mg°°: 0.66± 0.35 J3-2.5mg°°: 0.38 ±0.20 J30-2.5mg°°: 0.43±0.21	t=-0.488 P*=0.630 t=-1.563 P*=0.504

°Médiane (min-max), °°Moyenne ±SD°, * p value ≤ 0.05 pour Test T pour comparaison de moyenne pour échantillons appariées

Riva : Rivaroxaban, Apix : Apixaban, Dabi : Dabigatran

2. La variabilité interindividuelle

Les variabilités interindividuelles, exprimées en coefficient de variation (CV%) pour chaque AOD et dose sont présentées dans les tableaux 84 et 85.

Pour le rivaroxaban, la variabilité au creux variait de 77% à 117% pour les doses 20 et 15 mg respectivement alors qu'elle était proche au pic entre les deux doses (39 et 41% respectivement) (tableau84), avec une moyenne globale des CV pic et creux les deux doses confondues à 58.2%. Un résultat considérablement plus élevée par rapport à ce qui a été rapporté dans le RCP du rivaroxaban où on a rapporté une variation modérée de la pharmacocinétique variant de 30 à 40% [89] et dans l'étude de Cosmi et al où la moyenne des CV pour les deux posologies et indications était à 44% creux et pic confondues [396]. Cependant la variabilité dans notre cohorte de patients sous rivaroxaban n'était pas loin de celle affichée dans l'étude de Testa et al affichée à 52 % en moyenne des CV noté pour les différentes quatre cliniques où les patients étaient recrutés [397]. Important à souligner que cette dernière étude, était multicentrique, a inclus 71 patients sous rivaroxaban et a utilisé différents kit commerciaux d'AXA. Dans l'étude de Toorop portant sur 51 patients sous rivaroxaban, la variabilité était à 66.75% encore plus prononcé que la nôtre [401]. Dans une autre étude très récente chinoise, le taux de variabilité interindividuelle rapporté était à 59.87% similaire à la nôtre quoique les 145 patients sous rivaroxaban inclus fussent de race asiatique pour des posologies hors recommandations entre 5 et 2.5mg deux fois par jours [402]. Également, dans l'étude allemande de Reda et al, le CV moyen était à 56% très proche de la nôtre mais dans cette étude bien que l'auteur a évalué les variations chez 971 patients sous rivaroxaban, il s'est limité aux patients qui étaient sous rivaroxaban 20 mg et 10 mg se présentant pour l'exploration d'une thrombophilie constitutionnelle [382]. Par ailleurs nous avons observé que les concentrations variaient en moyenne de 9 fois en se basant sur les valeurs minimale et maximale à travers les différentes marges spécifiques pour chaque posologie (tableua84), une variation inférieure à celle rapporté par testa qui a calculé une variation à 15 fois approximativement [397] et encore plus faible que celle de l'étude de Gulilat qui a noté des variations à 60 fois pour le rivaroxaban [175] (Tableau101).

Tableau101 : Résumé des résultats et caractéristiques des études sur la variabilité interindividuelle

Auteur/ pays Année [Ref]	Nbe total patients et par Type d'AOD	Indication	Nombre d'échantillon Ceux/pic ou	Type de dosage	C creux (ng/ml)		C pic (ng/ml)	
					Moyenne (Min-Max)	CV (%)	Moyenne (Min-Max)	CV (%)
Reda et al Allemagne 2022 [382]	N total : 1402 Riva : 971 Apix : 431	MTEV	Riva20mg: 312/476 Riva10mg:104/80 Apix 5mg:72/120 Apix2.5mg: 101/92	AXA (Chromogenix Heparin essay)	Riva Riva20mg ^{oo} : 30±23 Riva10mg ^{oo} :16±15 Apix Apix 5mg ^{oo} :70±38 Apix2.5mg ^{oo} :37 ±20	78 95 53 46	Riva Riva20mg ^{oo} : 227± 104 Riva10mg ^{oo} :137±59 Apix Apix 5mg ^{oo} : 171±78 Apix2.5mg ^{oo} :94 ±41	46 43 45 43
Toorop et al Pays-bas 2022 [401]	N total : 152 Riva : 51 Apix : 50 Dabi : 51	FANV MTEV	Riva 20mg :42/42 15mg : 6/5 Apix 5mg :45/44 2.5mg :5/5	AXA (HemosIL, liquid anti-Xa)	Riva 20mg: 43.83 (3-175) 15mg: 50.76 (6-221) Apix: 5mg: 99.92 (20-281) 2.5mg: 69.38 (27-169)	79 165 58 84	Riva 20mg: 298.20 (139-434) 15mg : 253.24 (184-366) Apix 5mg: 209.30 (71-484) 2.5mg: 141.29 (86-266)	25 31 41 51
Zhang et al Chine 2023 [402]	Total :145 Riva	FANV MTEV Autres	Riva 5mg X2/jr 2.5mg X2/jr	AXA (HemosIL, liquid anti-Xa)	J3 5mg ^{oo} : 0.22 ±0.15 2.5mg ^{oo} : 0.13 ± 0.10 J30 5mg ^{oo} : 0.24 ±0.14 2.5mg ^{oo} : 0.15 ± 0.11	68 77 58 73	J3 20mg ^{oo} : 0.64 ± 0.31 15mg ^{oo} : 0.38 ±0.20 J30 20mg ^{oo} : 0.66± 0.35 15mg ^{oo} : 0.43±0.21	48 53 53 49
Testa et al Italy 2016 [397]	N total : 330 Riva : 71 Apix : 99 Dabi : 160	FANV MTEV	NR Etude multicentrique : Clinique A/B/C/D 20mg: A /B/C/D 15mg: A /B/C/D 5mg: A /B/C/D 2.5mg: A /B/C/D	AXA (Liquid anti- Xa Stago/ hyphen Biomed/Hyphen DiXal)	Riva: Riva 20mg A:39 (16-74) B:41(16-106) C:43 (5-119) D:NR Riva 15mg: A: 25(17-49) B:26 (19-34) C: 32 (0-88) D:NR Apix 5mg A:110 (44-255) B: 127 (42-283)	(61) 40 67 103 ND (60) 32 30 79 ND (49) 47 45	Riva 20mg A:247(61-449) B:229(65-370) C:231 (138-341) D:NR Riva 15mg: A: 190(77-355) B: 229 (149-365) C: 205 (85-393) D:NR Apix 5mg A:242 (106-374) B: 227 (102-416)	(43) 49 37 32 ND (43) 50 52 46 ND (35) 31 35

					C: 91 (57-196) D: 125 (92-190) Apix 2.5mg A: 91 (57-196) B: 85 (38-248) C: ND D:61 (26-103)	49 29 (59) 49 68 ND 44	C: ND D: 133 (102-164) Apix 2.5mg A: 161(109-288) B: 166 (55-300) C: ND D:249 (212-287)	ND 33 (39) 37 42 ND 21
Cosmi et al Italy 2019 [396]	N total : 291	FANV MTEV	Riva FANV : 63/63 Riva MTEV : 101 Apix: 68	AXA (Liquid anti- Xa Stago)	Riva 20mg FA:NV 35 (14-74) 20mg MTEV: 30 (15-76) 15mg: 26.8(15-55) Apix: 5mg: 105.1 (32-352) 2.5mg: 70 (22-110)	43 40 39 53 30	Riva 20mg FANV: 227 (41-449) 20mg MTEV : 179.6(52-200) 15mgFANV: 245 (77-355) Apix 5mg:245 (99-486) 2.5mg: 135 (52-200)	50 43 49 34 50

° Médiane (min-max), °° Moyenne \pm SD

Riva : Rivaroxaban, Apix : Apixaban, Dabi : Dabigatran

Concernant l'apixaban, le CV moyen dose et timing confondue était approximativement à 49% (tableau85), proche de celui calculé par Reda 46.7 % (tableau101) et demeure entre ceux affichés par Testa à 40.7% et Toorop à 58.5%. Cependant il reste plus élevé que celui indiqué dans le RCP du médicament estimé entre 20et 30% [132]. Les concentrations variaient en moyenne de 8 fois en se basant sur les valeurs minimale et maximale à travers les différentes marges spécifiques pour chaque posologie. Une variation qui reste très proche à celle noté dans les travaux précédentes allant de 6 à 7 fois [351], [397], cependant reste considérablement inférieure à l'observation de Gulilat qui a rapporté des variations à 50 fois [175]. Par dose, notre variation au creux à la posologie standard (74%) était supérieure à celles rapportées dans la littérature variant de 49% à 58% tandis qu'au pic (41.9%) elle demeure proche de celles affichée par Toorop (41%) et Reda (45%), un peu plus élevée de Cosmi et Testa à 34 et 35% respectivement. Pour la dose réduite, la variation au creux (40%) est inférieure à celles rapportées par les travaux précités allant de 46 % à 84%. Au pic, notre variance à 41.5% est proche de celles indiquée par Reda et Testa à 43 et 39% respectivement mais inférieure de celles de Toorop et Cosmi affichant des CV à 51 et 50% respectivement (Tableau101).

La variabilité était moins prononcée au pic qu'au creux, aussi bien pour le rivaroxaban que l'apixaban (Tableau 84,85). Un résultat rapporté par d'autres études comparable de pharmacocinétique et en vie réelle [13], [397], [398], [401]. Bien que la raison soit inconnue, l'absorption du médicament semble plus probablement prévisible que son élimination, puisque cette dernière est affectée par un plus grand nombre de variables que l'absorption [436]. Néanmoins, ces résultats sont probablement dus en partie pour le rivaroxaban à sa biodisponibilité élevée qui est presque complète si ce dernier est pris pendant les repas.

La forte variabilité que nous avons identifiée entre les individus suggère que certains patients peuvent être exposés à des concentrations de médicaments AOD trop élevées ou trop faibles pour eux en tant qu'individu et qu'ils peuvent donc présenter un risque plus élevé de saignement ou de thrombose. Pour réduire de telles complications, nous pensons que l'identification des caractéristiques cliniques responsables des variations permet de prédire des concentrations élevées ou faibles d'AOD et pourrait conduire à un schéma thérapeutique en posologie individuel personnalisée.

Nous avons donc étudié 3 facteurs potentiels parmi les caractéristiques cliniques des patients pouvant influencer les concentrations au creux et pic : l'âge, le poids et l'IMC, la clairance de la créatinine et créatininémie. Nous avons trouvé que le rivaroxaban 20 mg présente une corrélation moyenne (29% et 25% au creux et pic respectivement) avec l'âge mais

aussi une corrélation moyenne et inverse (28%) avec le DFG au creux. Cette corrélation inverse avec le DFG était modérée (42%) avec l'AXA pic sous rivaroxaban 15mg (tableau 87). Pour l'apixaban, aucune corrélation n'a été significative avec l'ensemble des facteurs à l'exception d'une corrélation inverse et modérée (49%) entre l'AXA au pic et le poids chez les patients sous apixaban 5 mg. Nos résultats étaient similaires aux données rapportées dans les études précédentes objectivant également des corrélation plus ou moins différentes entre les taux plasmatiques et au moins l'un des facteurs précédents (tableau 101). Cependant, important à souligner que dans le temps où Testa n'a objectivé aucune corrélation entre les taux plasmatiques et la clairance pour les médicaments inhibiteurs du Facteur X [397], notre étude avec d'autres [401], [402] l'ont mis en évidence. Ceci conforte l'idée selon laquelle les AOD circulants sont régulés en grande partie par la fonction rénale même à des niveaux de clairance de créatinine normale. Par ailleurs, nos résultats montrent que même si les concentrations plasmatiques du rivaroxaban ou d'apixaban ne sont pas fortement corrélées avec l'un des facteurs précédents, la variabilité interindividuelle relativement élevée ne peut être expliquée qu'en partie par un degré de corrélation des concentrations plasmatiques avec la clairance de la créatinine, le poids et l'âge.

F. L'étude comparative entre la mesure de la concentration des AOD par test coagulométrique anti-FXa et par HPLMS/MS

1. Validation de la méthode HPLC-MS/MS

Dans notre étude, une méthode HPLC-MS/MS a été développée pour la quantification du rivaroxaban en utilisant une préparation d'échantillon et des conditions chromatographiques simples en comparaison des études réalisées précédemment, présentées dans les annexes 23, 24, 25, 26.

Il y a une grande hétérogénéité dans les intervalles de linéarité qui varient d'une étude à l'autre, l'étude publiée en 2016 en USA par Noguez et al présente une linéarité importante même à des concentrations trop faibles jusqu'à 0,5 ng/ml ou trop élevées (1000 ng/ml)[253]. Notre méthode a présenté une marge de linéarité acceptable allant de 2.07 à 666 ng/ml proche de celle validée par la méthode d'Iqbal et al [250]. Notre seuil de linéarité supérieur est plus large que ceux validés pour les travaux de Korostelev, Baldelli, Douxfils, Al-Aieshy, et Streichert et Zaho mais qui reste inférieur à ceux validés dans les méthodes de Schmitz, Noguez, Foerster et Zhang où la linéarité a pu atteindre les 1000 ng/ml (voir tableau 102)

La limite de quantification (LOQ) est la concentration minimale du composé à déterminer, pour laquelle la méthode analytique est capable de donner une valeur quantifiée avec une bonne précision. En dessous de cette concentration (entre LOD et LOQ), le composé peut être bien détecté mais mal quantifié. Il est calculé par l'équation $(10 \times SD/\text{pente})$ avec SD représente l'écart-type. Le seuil LOQ le plus petit a été égal à 0.57 ng/ml, il a été marqué dans l'étude d'Iqbal et al et le plus grand a été défini dans les études de Zaho et La gouttes à 5 ng/ml. Notre limite de quantification LLOQ était à 7.61 ng/ml, un peu élevée par rapporte aux autres études rapportées dans la littérature (Tableau 102). Néanmoins, elle permet de détecter des concentrations inférieures à la LOQ de notre technique chromatographique (anti-Xa) égale à 19 ng/ml.

A la différence de la majorité des études précédentes dont le tR dépasse une minute [1.20-6.6.] min, le nôtre était court (tR= 0.519 min) proche de celui d'Iqbal (tR=0.85min).

Le temps d'analyse sur LC-MS/MS (run time) était 2min, supérieure à celui dans la méthode d'Iqbal (1.5min) et Streichert (1.2 min) mais inférieur aux autres travaux où le run time allait de 3 jusqu'à 6min (voir tableau 102)

Tableau 102: Résumé des caractéristiques LCMS/MS des principales études dosant le rivaroxaban

Articles	Linéarité	LLOQ	Temps de rétention (tR) min	Temps d'analyse LC-MS/MS (run time)	T de préparation de l'échantillon :
Notre étude	[2.07-666]ng/ml $r^2 = 0.997$	7.61 ng/ml	0.519	2	25 min
[Korostelev] [249]	[2,5 – 500] ng/ml r^2 0.9999>0.995	2,5 ng/ml	2.15	NR	NR
[Iqbal] [250]	[0,57 - 625] ng/ml $r^2=0,997$	0,57 ng/mL	0.85	1.5	NR
[Schmitz] [251]	[23– 750] ng/ml $r^2 \geq$ 0,99	/	3.24	4.75	NR
[Baldelli] [252]	[1 – 500] ng/ml	1 ng/ml	6,6	NR	NR
[Douxfiles] [247]	[5-500]ng/ml	5 ng/ml		NR	NR
[Noguez] [253]	[0.5-1000] ng/ml $r^2 \geq 0,99$	0.5ng/ml	3.5	5.5	NR
[Derogis] [254]	méthode linéaire [2 à 500] ng/ml	4pg=0.004ng	1.8	5	20 min
[Streichert] [255]	[2 - 500] ng/ml $r^2 =0,990$	1.52 ng/ml	1.20	2	NR
[Foerster] [256]	[1 – 1000] ng/ml $r^2 \geq 0,99$	1 ng/ml	2.05	6.5	NR
[Al- Aleishy] [257]	[2-500] ng/ml	NR	NR	3.5	NR
[Lindahl] [258]	méthode linéaire [5–800] nmol/L	2.5 Nmol/L	1.6	3	NR
[Lagoutte]	[5-1000] µg/l	5ng/ml	3.25	5	NR
[Zhao] [259]	[5-500] ng/ml $r^2=0,99$	5 ng/ml	1.84	5	NR
[Zhang] [416]	[1.0-1000] µg/l $r^2=0,99$	1,0 ng/ml	3	6	NR

Notre méthode a pris environ 25 minutes dans l'étape de préparation de l'échantillon proche du temps mis dans l'étude de Dérogis (20min). La méthode décrite par Rathbun et al [438] a utilisé une période de traitement d'échantillon plus longue (plus de deux heures). Le temps total de rendu d'un résultat pour notre méthode dépasse les 45 minutes (temps de centrifugation du tube 20 min + traitement de l'échantillon 25 min + run time 2 min), un temps qui ne peut être adapté pour les urgences. D'autres raisons limitent l'usage de LC-MS/MS en pratique clinique comme le coût élevé des instruments et le besoin d'expertise, cependant la précision des résultats favorisent cette technologie.

2. Etude comparative des concentrations

Dans cette partie de notre travail, nous avons évalué la concentration plasmatique du rivaroxaban chez 57 patients (soit 114 échantillons) par un LC-MS/MS, puis les résultats de la mesure de concentration par l'activité anti-FXa chromogéniques ont été comparés aux mesures effectuées par HPLC-MS/MS.

Les dosages chromogéniques anti-Xa ont été proposés pour donner une mesure très précise de la concentration plasmatique du rivaroxaban lorsqu'ils sont calibrés avec le calibrant spécifique en particulier si la gamme de calibration inclut des calibrants bas (low calibrator) [231], [247], [398], [439].

Notre test chromogénique STA-Liquid anti-Xa a été calibré avec une gamme d'étalonnage incluant 4 calibrants avec des concentrations Low, normal, et high (0, 99, 242 et 477) ng/ml pour les calibrants 1, 2,3,4 respectivement (annexe 27)

Dans notre travail, les deux méthodes (AXA et LC-MS/MS) ont montré, sur une large marge de concentrations, un très fort degré de corrélation $r=0.997$ ($p < 0.001$) (figure 94), concordant avec les coefficients cités dans la littérature [236], [247], [254], [416], [438], [439], [440], [441] avec des $r \geq 0.96$.

On a constaté du calcul de la différence des moyennes revenu négatif que notre test chromogénique surestime les concentrations du rivaroxaban par rapport à LC-MS/MS (figure 96), le même phénomène a été observé dans les études de Konigsbugge, Derogis, Ebner, Bardly, Douxfils et Baglin [215], [236], [247], [254], [407], [440]. Cependant, dans les études d'Al-Aieshy et Ruthbur, les tests chromogéniques sous-estimaient les concentrations par rapport aux résultats LC-MS/MS développées pour chaque étude. Ces différences pourraient bien être justifiées par le manque de standardisation entre les différents tests chromogéniques

commercialisés mais aussi dans la différence des performances des méthodes LC-MS/MS développés et voir même la différence du nombre échantillons comparés et les tests statistiques employés.

Pour les concentrations faibles moins de 50ng/ml (figure 96), notre étude a marqué une très forte corrélation avec un coefficient $r = 0.974$ ($p < 0.001$) et dans l'analyse Bland-Altma une différence de moyenne plus étroite ($md_{n37} = -6.40$ ng/ml) (figure 97) par rapport à celle observé sur la totalité de échantillons ($md_{n114} = -9.06$ ng/ml) (figure 95) ce qui rend notre test chromogénique fiable pour la mesure des concentrations en dessous du seuil précité (50ng/ml). En effet, notre résultat corrobore bien avec les conclusions des études qui utilisent des tests anti-Xa chromogénique avec Low calibrators [407]. Dans l'étude de Konigsbrugge et al, on a pu démontrer que chez les patients avec des concentrations de rivaroxaban inférieures à 102 ng/ml, l'utilisation des calibrants bas pour les dosages anti-Xa améliorait légèrement la corrélation, la régression linéaire et la fiabilité inter-juges avec la mesure par LC-MS/MS. Notre $md_{n37} = -6.40$ ng/ml était très proche à la $md_{n17} = -8.5$ ng/ml dans cette étude ainsi que les coefficients de corrélations ($r_{n37} = 0.974$ vs $r_{n17} = 0.98$). Cependant, plusieurs études ont décrit une moindre bonne corrélation entre les deux méthodes pour les concentrations faibles. Dans le travail de Douxfils et al, le biais était $md_{n24} = -20$ ng/ml pour des $[C] \leq 100$ ng/ml avec un coefficient de corrélation $r_{n24} = 0.92$ [247]. Al-Aieshy et al a marqué un $R^2_{n30} = 0.79$ en régression linéaire pour les $[C] < 30$ ng/ml où le test chromogénique sous-estimait de 36% les concentrations par rapport à LC-MS/MS [255]. Les concentrations par la méthode de Bardy a affiché une baisse marqué du R^2 à 0.59 avec un biais $md = -32$ ng/ml pour les concentrations ≤ 52 ng/ml, cela signifie que par rapport aux concentrations obtenues par LC-MS/MS, environ 60% des points de données différaient de plus de 15 % [440]. Konigsbrugge a expliqué cette moindre bonne corrélation aux concentrations faibles dans certaines études par le fait qu'à ces concentrations, l'activité anti-Xa est plus sévèrement perturbée par des facteurs endogènes qu'à fortes concentrations de rivaroxaban. De plus, avec l'augmentation de la spécificité des tests, la variabilité interindividuelle entre les échantillons de patients en vie réelle devient plus apparente. Dans l'étude multicentrique de Samama et al portant sur l'évaluation de 25 tests chromogéniques pour la mesure des concentrations plasmatiques du rivaroxaban, on a démontré que les faibles concentrations de rivaroxaban pouvaient être mesurées avec des tests anti-Xa modifiés utilisant des échantillons moins dilués [246].

Selon les spécifications de la firme Stago, les marges de calibration du Liquid-anti-Xa pour le rivaroxaban vont de [30-500] ng/ml sur une courbe log-linéaire. La fiche technique a

précisé uniquement les seuils de détection et de quantification (LOD et la LOQ) pour le dosage de l'héparine mais pas pour le dosage du rivaroxaban et l'apixaban. Ainsi, on a procédé à une évaluation de ces derniers pour le dosage du rivaroxaban et ceci en répétant 10 fois le dosage de rivaroxaban sur un pool de plasma normal recueilli à partir du sang des donneurs de sang sur des tubes citratés. Les données brutes (exprimées en log DO/min) ont été rapportées sur l'axe X de la courbe d'étalonnage pour obtenir les valeurs Y0 (la moyenne des AXA du blanc), SD (standard de déviation), la LLD et LOQ a été calculée comme suit : $LOD=Y0+3SD$ et $LOQ=Y0+10SD$ (tableau en annexe 28). La courbe d'étalonnage est représentée en figure 100.

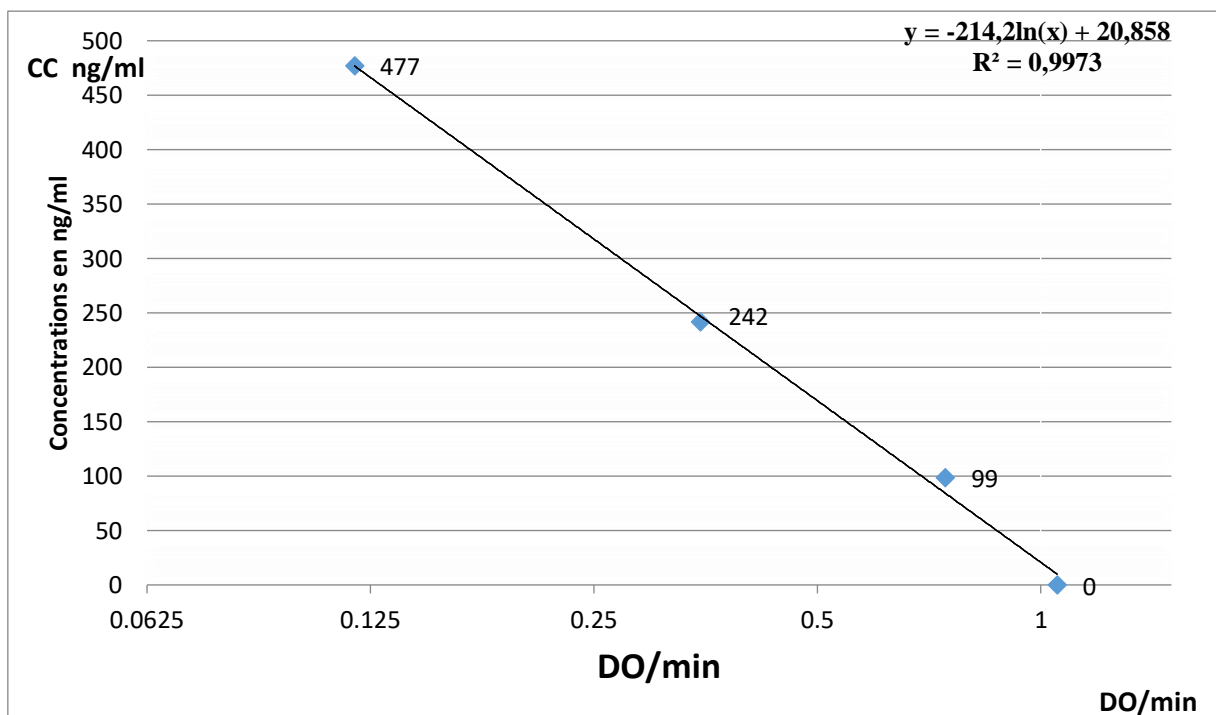


Figure 100 : Courbe d'étalonnage pour la mesure de l'AXA du rivaroxaban

Notre limite de détection du test chromogénique Liquid anti-Xa était **LOD= 11.45 ng/ml** et de quantification **LOQ=19.11ng/ml**. En les comparant aux études précédentes, notre LOD est nettement inférieure à celle rapporté par Samama et al à 20 ng/ml avec un test anti-Xa STA Rotachrom heparin modifié en utilisant 4 calibrants aux concentrations (0, 41, 209, 422) ng/ml en rivaroxaban. La limite de quantification citée était 20ng/ml proche de la nôtre à 19.11ng/ml. L'étude de Rathbun et al a rapporté une LOQ à 25ng/ml un peu supérieure à celle trouvée dans notre étude [438]. Par ailleurs, dans l'étude de Schmitz, LOD du Liquid anti-Xa (Stago) était 24 ng/ml calculée en repassant 5 fois un pool de plasma normal puis en appliquant la formule $LOD= moyenne(Y0) +2 SD$ au lieu de $Y0+ 3SD$ comme le stipule les normes standards de

validation. L'écart entre les deux limites ne peut être attribué aux différences dans les méthodes statistiques utilisées car en appliquant notre formule sur les données de Schmitz (moyenne= 18ng/ml, SD=2.9), son LOD sera égale à 27ng/ml. On suppose que la calibration dans l'étude de Schmitz n'a pas été réalisée en utilisant des calibrants spécifiques (Low) pour le rivaroxaban à l'origine de cet écart en résultat LOD. La limite de quantification n'a pas été établie puisque l'investigateur a opté pour l'analyse Bland-Altman modifiée en comparant les différences de moyenne à la concentration LC-MS/MS. Le biais pour le Liquid-antiXa était égal à 0.53 ng/ml avec des limites d'agrément de -24.1 au 25.3ng/ml. La régression linéaire sur le biais est revenue non significative ($p=0.834>0.05$) ce qui signifie de très bonne concordance de la mesure des concentrations faibles de rivaroxaban entre le test chromogénique Liquid anti-Xa (Stago) et LC-MS/MS[251]. Un résultat compatible avec nos résultats où l'écart entre les mesures par les deux méthodes aux faibles concentrations n'était pas significatif ($p=0.163$) mais avec une différence de moyenne plus élevée $md= -6.40$ ng/ml pour notre étude vs $md= 0.53$ ng/ml dans l'étude Schmitz. Ceci est attribué probablement à la différence dans la méthodologie de l'analyse Bland-Altman employés entre les deux études ainsi qu'aux différences de sensibilités entre les différents réactifs et lots du même réactif. Harenberg a suggéré le recours aux modélisations mathématiques pour réduire la variabilité inter-essais résultant des différentes sensibilités des réactifs au rivaroxaban [229].

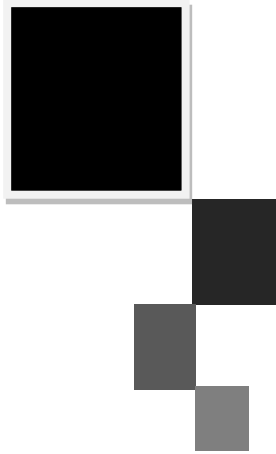
Sur le graphe de l'analyse Bland-Altman de la totalité des échantillons ($n=114$), on a noté que les concentrations élevées ($[C] \geq 400$ ng/ml) ont montré des écarts plus élevés. L'étude de corrélation sur les 9 échantillons avec des $[C] \geq 400$ ng/ml a affiché une baisse du coefficient de corrélation $r=0.92$ ($p=0.001$) avec un biais $md= -10,22$ ng/ml (figure 98) et des limites d'agrément entre $[-36.13$ et $15.69]$ ng/ml (figure 99). Cette constatation était similaire à celle rapportée dans l'étude de Molenaar et al qui a rapporté une augmentation des degrés d'imprécision pour des concentrations ≥ 800 ng/ml [417]. De même, Amiral a souligné une certaine augmentation des variations à des niveaux élevés de rivaroxaban (médiane=638ng/ml) dû selon lui à l'insensibilité relative du test anti-Xa aux niveaux supra-thérapeutiques du médicament[442]. Un biais plus élevé avec les fortes concentrations a également été souligné par Douxfils [247]. Dans l'étude de Mani et al [439], on a recommandé pour une détermination précise des niveaux de rivaroxaban l'utilisation de deux ensembles de calibrants différents, l'un pour les concentrations élevées et l'autre pour les faibles concentrations. Dans l'étude de Samama et al, un test modifié utilisant une dilution finale plus élevée de l'échantillon a été développé pour permettre de mesurer des concentrations de rivaroxaban allant jusqu'à 500 ng/ml sans dilution de l'échantillon. L'auteur a expliqué que cette limite supérieure de

quantification à 500 ng/ml est causée par une inhibition compétitive maximale de l'interaction enzyme-substrat conduisant à la suppression de l'hydrolyse du substrat et de la libération de chromophores dans le mélange réactionnel et à la suppression consécutive de l'absorption de la lumière ultraviolette à 405 nm [246]

Dans notre étude le calibrant pour les concentrations élevées était étalonné sur 477ng/ml, ce qui peut expliquer l'augmentation des variations par rapport à LC-MS/MS pour ces niveaux de concentrations. Le nombre faible d'échantillons (n=9) avec une concentration élevée étudiés peut également justifier l'augmentation des variations.

Pour récapituler, notre test chromogénique Liquid anti-Xa a démontré une excellente corrélation avec LC-MS/MS. L'analyse Bland-Altman a révélée des déviations acceptables suggérant la précision de notre test anti-Xa à estimer les concentrations plasmatiques dans les marges normales, faibles et élevées. Néanmoins pour les concentrations moins de 19ng/ml correspondant à la limite de quantification pour notre test chromogénique, un dosage pondéral par LC-MS/MS est souhaitable. Par ailleurs des études de corrélation et de comparaison avec LC-MS/MS sont nécessaires sur un plus grand nombre d'échantillons pour les valeurs extrêmes. Ceci limite l'usage du test chromogénique Liquid anti-Xa dans certaines situations cliniques, où une concentration faible mais significative doit être confirmée, le cas des indications orthopédiques (Median Ccreux =9ng/ml) [302], avant le traitement fibrinolytique d'un AVC ischémique aigu, avant une chirurgie aiguë associée à un risque hémorragique accru ou chez les patients mauvais répondeurs au rivaroxaban dans les autres indications [217] ou pour les études pharmacocinétiques. Concernant les situations critiques où une concentration très élevée de rivaroxaban doit être exclue (≥ 500 ng/ml), comme un surdosage accidentel ou intentionnel ou une accumulation dans l'insuffisance rénale, un étalonnage pour une large gamme de concentrations de rivaroxaban semblerait approprié.

On peut conclure que le test Liquid anti-Xa permet donc d'estimer de manière fiable des concentrations plasmatiques de rivaroxaban supérieures à 20 ng/ml chez les patients en vie réelle. Jusqu'à ce qu'il y ait des évaluations supplémentaires concernant la mesure de faibles niveaux de rivaroxaban avec des tests anti-FXa, la LC-MS/MS reste la seule méthode qui couvre toute la plage de concentration avec précision. Cependant, dans la plupart des situations d'urgence, il s'agit d'exclure une surexposition plutôt que de très faibles concentrations.



CONCLUSION

**Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs**

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra

CONCLUSION

Les anticoagulants oraux directs (AOD) occupent désormais une place centrale dans le management des complications thromboemboliques secondaires à la fibrillation atriale et la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Alors que les essais cliniques randomisés ont rapporté une efficacité et tolérance similaires ou supérieures des AOD par rapport aux AVK, les études post marketing et en vie réelle ont révélé la persistance des manifestations hémorragiques cliniquement significatives (CRNMB) et graves et le signalement des incidents thrombotiques alors que le patient sous AOD, soulignant la nécessité d'une surveillance continue et une évaluation attentive de l'intensité d'exposition à ces médicaments.

Les performances diagnostiques d'une large gamme de tests biologiques de routine et spécifiques ont été évalués pour le monitoring des AOD. L'International Council for Standardization in Haematology (ICSH) et European Heart Rhythm Association (EHRA) ont préconisé pour le dosage quantitatif la mesure de l'activité anti-Xa pour les Xibans (Rivaroxaban, Apixaban et Edoxaban) et l'activité anti-IIa pour le Dabigatran [209]. Notre travail de thèse a exploré l'utilité de la mesure de l'inhibition de l'activité du FXa (AXA) pour le suivi de l'efficacité et la tolérance de ces thérapeutiques ainsi que la recherche des facteurs de risques associés à la survenue des événements cliniques indésirables (thrombotique ou hémorragique).

Notre étude est la première à étudier les taux plasmatiques des AOD en Algérie et dans le nord d'Afrique et à observer leur association avec les événements cliniques. Nos résultats ont démontré que les concentrations plasmatiques mesurées par activité anti-Xa, tant au creux qu'au pic, sont associées aux événements hémorragiques chez les patients sous rivaroxaban. On n'a pas pu déterminer des seuils de surdosage par courbe ROC pour prédire la survenue des saignements, cependant nous avons identifié que le groupe de patients avec des taux d'AXA au pic supérieur à 200ng/ml a plus de risque de développer des épisodes hémorragiques (OR : 4.88, IC : 1.204-19.78, $p=0.026$), un seuil initial nécessitant une validation sur une population plus étendue.

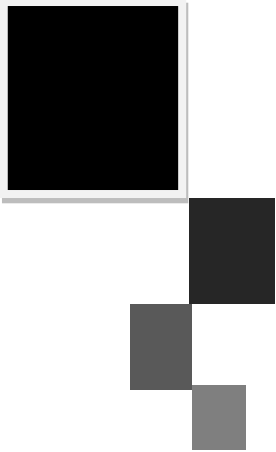
En outre notre étude a objectivé une relation notable entre l'utilisation concomitante de l'aspirine (AAS) et l'augmentation des saignements chez les patients sous rivaroxaban. Bien que les dernières guidelines des sociétés savantes de cardiologie aient déconseillé l'utilisation préventive de l'AAS chez les patients sous anticoagulants, cette association demeure une indication chez les patients avec FA ou MTEV ayant expérimenté un SCA ou ICP. La prise

simultanée également d'AINS chez un patient sous apixaban était vraisemblablement la cause d'un incident hémorragique. Cette constatation met en avant l'importance d'une surveillance attentive des co-administrations et des interactions médicamenteuse pharmacocinétiques que pharmacodynamique lors de la prescription des AOD et d'envisager un suivi biologique par mesure de l'AXA en cas de suspicion de concentrations supra ou sous thérapeutiques. A cet égard, nous avons pu déterminer les marges thérapeutiques de notre population qui seront d'une grande utilité pour les investigations futures portant sur l'implication du suivi biologique des AOD pour améliorer la sécurité et l'efficacité. Néanmoins, en raison de la grande variabilité interindividuelle constatée dans notre étude, ces marges ont besoins d'être validé sur un effectif plus important.

Ainsi, un monitoring des taux plasmatiques permet le screening des patients à risque d'évènements cliniques et met en avant l'importance de considérer les caractéristiques cliniques des patients et leurs antécédents pathologiques dans l'équation de survenues des évènements indésirables et que l'évènement clinique n'est toujours pas le résultat direct de l'effet anticoagulant net des AOD.

A côté du test spécifique anti-Xa qui a démontré une très forte corrélation avec la méthode de référence par LC-MS/MS ($r=0.997$) et une bonne limite de quantification (LOQ) à 19.11 ng/ml, l'évaluation des tests de routine a démontré qu'ils maquent de spécificité pour les AOD et ne peuvent être utilisé que pour l'orientation qualitative. Cependant, le seuil du TP à 21% au creux a présenté des performances acceptables ($AUC\approx 0.7$) pour prédire les incidents hémorragiques chez les patients sous Rivaroxaban.

L'impact de la mesure de l'activité anti-Xa pour le suivi des patients sous AOD semble prometteur, offrant une sensibilité acceptable. Cependant, il est crucial de reconnaître les limites et les défis associés à ces mesures et il est impératif de poursuivre nos recherches pour valider les seuils des concentrations plasmatiques associées aux évènements hémorragiques chez les patients sous AOD sur une cohorte plus vaste, incluant une variété de profils de patients pour affiner les seuils et les rendre applicables en pratique clinique. Ceci contribuera sans doute à l'amélioration de la sécurité et l'efficacité de ces traitements.



LIMITES DE L'ETUDE

**Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs**

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra

LIMITES DE L'ETUDE

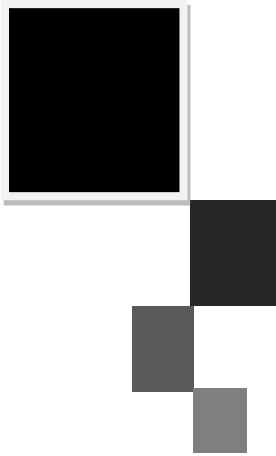
Il est important de noter les limites de notre étude :

Premièrement, le faible effectif des patients inclus dans l'étude qui peut s'expliquer par la faible prescription des AOD en Algérie en raison de leur prix onéreux (6000-9000 Da), alors qu'ils ne sont pas remboursés par la caisse nationale de la sécurité sociale (CNAS), ainsi que par la coïncidence de notre début d'étude avec la crise sanitaire SARS-COV2 qui a enregistré ces premiers cas en Algérie à partir de Février 2020 soit 4 mois après le début de recrutement.

Deuxièmement, l'heure réelle à laquelle le rivaroxaban et l'apixaban atteignent la concentration maximale peut différer selon les patients, bien que l'heure maximale ait été définie comme étant 2h et 3 heures après la prise du rivaroxaban et apixaban respectivement.

Troisièmement, le niveau de clairance rénale a été calculé à partir des données du début d'inclusion mais il peut fluctuer dans le temps.

Enfin, comme l'ont noté certaines études observationnelles des taux médians d'anticoagulants mesurés, l'observance du traitement et sa persistance dans le temps peuvent constituer un problème pour le traitement par AOD [397]. Nous ne pouvons pas exclure que des problèmes d'observance puissent avoir influencé nos résultats. Cependant, il a été démontré que l'observance peut être améliorée lorsque les patients sont correctement suivis, comme ce fut le cas dans notre étude.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs**

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bénard É, Lafuma A, Ravaud P. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. *La Presse Médicale*. 1 mars 2005;34(6):415-9.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 29 avr 2016;118(9):1340-7.
3. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(4):248-62.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 1 févr 2021;42(5):373-498.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. août 1991;22(8):983-8.
6. Chahal N, Demmouche A. Maladie thromboembolique veineuse dans la région de Sidi Bel Abbes, Algérie: fréquence et facteurs de risque. *Pan Afr Med J [Internet]*.2013
7. Sadouki M, Talbi DE, Lounis D. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, étiologiques et évolutives de la thrombose veineuse profonde. 2013;
8. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Authors/Task Force Members, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 14 nov 2014;35(43):3033-80.
9. Gendron N, Smadja DM. Direct oral anticoagulants: what is the exact assessment of coagulation tests and plasma levels by laboratory tests in clinical practice? *Annales de biologie clinique*. janv 2016;74(1):69-77.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 17 sept 2009;361(12):1139-51.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 8 sept 2011;365(10):883-91.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 15 sept 2011;365(11):981-92.
13. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. janv 2014;53(1):1-16.
14. Kearon C. In AF, ABC scores predicted stroke or major bleeding better than CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores, respectively. *Ann Intern Med*. 18 2019;170(12):JC71.
15. Eikelboom J, Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *Am J Med*. nov 2016;129(11S):S33-40.
16. Basso C, Goldstein E, Dai X, Rana M, Shu L, Chen C, et al. Acute ischemic stroke on anti-Xa inhibitors: Pharmacokinetics and outcomes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 1 sept 2022
17. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. févr 2014;63(4):321-8.

18. Testa S, Paoletti O, Legnani C, Dellanoce C, Antonucci E, Cosmi B, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. mai 2018;16(5):842-8.
19. Testa S, Legnani C, Antonucci E, Paoletti O, Dellanoce C, Cosmi B, et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. juill 2019;17(7):1064-72.
20. Jin MC, Sussman ES, Feng AY, Han SS, Skirboll SL, Berube C, et al. Hemorrhage risk of direct oral anticoagulants in real-world venous thromboembolism patients. *Thrombosis Research*. Août 2021;204:126-33.
21. Abdelouahed M, Elalamy I, Samama MM. EM-Consulte. Physiologie de l'hémostase.
22. Horellou MH, Flaujac C, Gouin Thibault I. Hémostase : physiologie et principaux test d'exploration. EMC - Traité de médecine AKOS. avr 2012;7(2):1-4.
23. de Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. EMC - Dentisterie. févr 2004;1(1):71-81.
24. René SJ. L'hémostase et la coagulation du sang.
25. Rauch A, Caron C, Susen S. EM-Consulte. Facteur von Willebrand et maladie de Willebrand : nouvelles approches.
26. Huisse M, Faille D, Ajzenberg N. Exploration de l'hémostase primaire. EMC - Hématologie 2015. (10(1):1-7 [Article 13-019-A-1]).
27. Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. EMC - Hématologie. janv 2006;1(1):1-9.
28. Elalamy I, Lecrubier C, Samama MM. EM-Consulte. Anomalies de l'hémostase et tests biologiques.
29. Trzeciak MC, Vinciguerra C, Bordet JC. EM-Consulte. Physiologie et exploration de l'hémostase et de la thrombose : hémostase primaire.
30. Hilman RS, Ault KA, Rinder HM. Librairie Lavoisier. Hématologie en pratique clinique - guide de diagnostic et de traitement.
31. Jandrot-Perrus M, Nurden P. EM-Consulte. Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques.
32. Menche N. Anatomie Physiologie Biologie - Abrégé- Livre - ed Maloine, 3ème édition, 2007.
33. Bezeaud A, Guillin MC. Physiologie de la coagulation. EMC - Hématologie. janv 2006;1(1):1-7.
34. Muszbek L, Yee VC, Hevessy Z. Blood coagulation factor XIII: structure and function. *Thromb Res*. 1 juin 1999;94(5):271-305.
35. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Août 2005;3(8):1894-904.
36. Sebbag M, Moinard N, Auger I, Clavel C, Arnaud J, Nogueira L, et al. Epitopes of human fibrin recognized by the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins. *Eur J Immunol*. Août 2006;36(8):2250-63.
37. Edgington TS, Mackman N, Brand K, Ruf W. The structural biology of expression and function of tissue factor. *Thromb Haemost*. 12 juill 1991;66(1):67-79.
38. Esmon CT. Regulation of blood coagulation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*. Mars 2000;1477(1-2):349-60.

39. Maekawa H, Tollefsen DM. Role of the Proposed Serpin-Enzyme Complex Receptor Recognition Site in Binding and Internalization of Thrombin-Heparin Cofactor II Complexes by Hepatocytes. *Journal of Biological Chemistry*. Août 1996;271(31):18604-9.
40. Jin L, Abrahams JP, Skinner R, Petitou M, Pike RN, Carrell RW. The anticoagulant activation of antithrombin by heparin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23 déc 1997;94(26):14683-8.
41. Liaw PC, Neuenschwander PF, Smirnov MD, Esmon CT. Mechanisms by which soluble endothelial cell protein C receptor modulates protein C and activated protein C function. *J Biol Chem*. 25 févr 2000;275(8):5447-52.
42. Baugh RJ, Broze GJ, Krishnaswamy S. Regulation of Extrinsic Pathway Factor Xa Formation by Tissue Factor Pathway Inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*. Févr 1998;273(8):4378-86.
43. Gailani D, Broze GJ. Factor XI Activation in a Revised Model of Blood Coagulation. *Science*. 23 Août 1991;253(5022):909-12.
44. Colman RW, Schmaier AH. Contact System: A Vascular Biology Modulator With Anticoagulant, Profibrinolytic, Antiadhesive, and Proinflammatory Attributes. *Blood*. 15 nov 1997;90(10):3819-43.
45. Coughlin SR. How the protease thrombin talks to cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 28 sept 1999;96(20):11023-7.
46. Keller FG, Ortel TL, Quinn-Allen MA, Kane WH. Thrombin-catalyzed activation of recombinant human factor V. *Biochemistry*. 28 mars 1995;34(12):4118-24.
47. Nogami K, Tanaka I, Shibata M, Yoshioka A, Shima M, Hosokawa K, et al. Factor VIII C2 Domain Contains the Thrombin-binding Site Responsible for Thrombin-catalyzed Cleavage at Arg1689. *Journal of Biological Chemistry*. Août 2000;275(33):25774-80.
48. Riedel T, Suttner J, Brynda E, Houska M, Medved L, Dyr JE. Fibrinopeptides A and B release in the process of surface fibrin formation. 2011;117(5).
49. O'Brien LM, Mastro M, Fay PJ. Regulation of factor VIIIa by human activated protein C and protein S: inactivation of cofactor in the intrinsic factor Xase. *Blood*. 1 mars 2000;95(5):1714-20.
50. Hockin MF, Cawthorn KM, Kalafatis M, Mann KG. A Model Describing the Inactivation of Factor Va by APC: Bond Cleavage, Fragment Dissociation, and Product Inhibition. *Biochemistry*. 1 Mai 1999;38(21):6918-34.
51. Meilinger M, Gschwentner C, Burger I, Haumer M, Wahrman M, Szollar L, et al. Metabolism of Activated Complement Component C3 Is Mediated by the Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein/ α 2-Macroglobulin Receptor. *Journal of Biological Chemistry*. Déc 1999;274(53):38091-6.
52. Urano T, Castellino FJ, Suzuki Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Août 2018;16(8):1487-97.
53. Gaussem P, Plawinski E, Anglés-Cano E. Gaussem P, Plawinski L, Anglés-Cano E. Physiologie et exploration de la fibrinolyse. *EMC - Hématologie* 2021;32(4):1-12 [Article 13-019-A-30].
54. Lévesque H. *Rev Med Interne*. sept 2004;25(Suppl 3):S315-7.
55. Meyer G. *EM-Consulte*. À la recherche de la molécule idéale. Une brève histoire des anticoagulants.
56. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 10 Déc 2009;361(24):2342-52.

57. Deborah K. Rose, Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 1 Août 2018;27(8):2049-58.
58. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertoletti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells*. 13 Oct 2022;11(20):3214.
59. Yavordios S. Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase. *Revue francophone des laboratoires* - juin 2014 - N°463.
60. Eriksson H, Wåhländer K, Gustafsson D, Welin LT, Frison L, Schulman S, et al. A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. *J Thromb Haemost*. Janv 2003;1(1):41-7.
61. Samama CM, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. Déc 2011;30(12):947-51.
62. Keisu M, Andersson TB. Drug-Induced Liver Injury in Humans: The Case of Ximelagatran. In: Uetrecht J, éditeur. *Adverse Drug Reactions*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 407-18. *Handbook of Experimental Pharmacology*; vol. 196.
63. Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, Lang PO. L'anticoagulation dans la fibrillation atriale du sujet âgé : point de vue du gériatre avec un focus sur les anticoagulants oraux directs. *La Revue de Médecine Interne*. Janv 2015;36(1):22-30.
64. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014;
65. Summary of product characteristics-edoxaban. *Lixiana-epar-product-Information_fr.pdf*, disponible sur <https://www.ema.europa.eu/fr>.
66. Couderc A, Laure A, Daumas A, Cretel E, Mizzi B, Pellerey M, Leveque P, et al. La gestion des anticoagulants oraux chez le patient âgé cancéreux : focus sur les anticoagulants oraux directs. *Le Journal d'Onco-Gériatrie*. 1 juin 2016;07.
67. Summary of product characteristics-dabigatran. *Pradaxa-epar-product-information_en.pdf*. disponible sur <https://www.ema.europa.eu/fr>.
68. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: An Oral Novel Potent Reversible Nonpeptide Inhibitor of Thrombin. *ATVB*. oct 2010;30(10):1885-9.
69. Samama MM, Depasse F. Des anciens aux nouveaux anticoagulants: le rôle du biologiste. *Annales de biologie clinique*. sept 2009;67(5):525-34.
70. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dabigatran Etxilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*. Févr 2009;15(1_suppl):9S-16S.
71. Nisio MD. Direct Thrombin Inhibitors. *The New England Journal of Medicine*. 2005;
72. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. Dabigatran: Review of Pharmacology and Management of Bleeding Complications of This Novel Oral Anticoagulant. *J Med Toxicol*. Déc 2011;7(4):281-7.

73. Ryn J van, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010;103(06):1116-27.
74. Weitz JI. Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. *Thrombosis Research.* Janv 2011;127:S5-12.
75. Huel NH, Nar H, Priepke H, Ries U, Stassen JM, Wiene W. Structure-Based Design of Novel Potent Nonpeptide Thrombin Inhibitors. *J Med Chem.* 1 avr 2002;45(9):1757-66.
76. Mann KG. Thrombin Formation. *Chest.* Sept 2003;124(3):4S-10S.
77. Shimizu M, Natori T, Tsuda K, Yoshida M, Kamada A, et al. Thrombin-induced platelet aggregation: effect of dabigatran using automated platelet aggregometry. 2 avr 2020;31(3):360-4.
78. Gouin-Thibault I, Mismetti P, Flaujac C, Delavenne X, Laporte S, Lorient MA, et al. Nouveaux anticoagulants par voie orale : quelle place pour les analyses de biologie médicale ? 2011;23.
79. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* mars 2005;3(3):514-21.
80. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitzka D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: A New Oral Factor Xa Inhibitor. *ATVB.* mars 2010;30(3):376-81.
81. Mismetti P, Laporte S. Rivaroxaban : données pharmaco-cliniques. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* déc 2008;27:S16-21.
82. Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, Lampe T, Pernerstorfer J, Schlemmer KH, et al. Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro- *N* -({(5 *S*)-2-oxo-3- [4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}thiophene- 2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor. *J Med Chem.* 1 sept 2005;48(19):5900-8.
83. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* oct 2019;58(10):1265-79.
84. Jiang X, Crain EJ, Luettgen JM, Schumacher WA, Wong PC. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor, inhibits human clot-bound factor Xa activity in vitro. *Thromb Haemost.* avr 2009;101(4):780-2.
85. Scheen AJ, Lancellotti P. Edoxaban (LIXIANA®) : nouvel anticoagulant oral pour le traitement et la prévention secondaire des maladies thromboemboliques. *Rev Med Liege* 2016 ; 71: 11: 517-524.
86. Pierard L, Sprynger M. Place des nouveaux anticoagulants oraux directs. *Rev Med Suisse* 2014 ; 10 : 1562-7.
87. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* oct 2015;17(10):1467-507.
88. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, Stangier J, Roth W. The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans. *Drug Metab Dispos.* févr 2008;36(2):386-99.
89. Summary of product characteristics-rivaroxaban. *Xarelto-epar-product-information_en.pdf* . Disponible sur <https://www.ema.europa.eu/fr>
90. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezakova R, Zima T, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *CDM.* 6 sept 2017.

91. Frost C, Nepal S, Wang J, Schuster A, Byon W, Boyd RA, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2013;76(5):776-86.
92. Raghavan N, Frost CE, He K, Zhang H, et al. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans. *Drug Metab Dispos.* janv 2009;37(1):74-81.
93. Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CA, et al. In Vitro Assessment of Metabolic Drug-Drug Interaction Potential of Apixaban through Cytochrome P450 Phenotyping, Inhibition, and Induction Studies. *Drug Metab Dispos.* mars 2010;38(3):448-58.
94. Zhang D, He K, Herbst JJ, Kolb J, Shou W, Wang L, et al. Characterization of Efflux Transporters Involved in Distribution and Disposition of Apixaban. *Drug Metab Dispos.* avr 2013;41(4):827-35.
95. Hodin S, Basset T, Jacqueroix E, Delezay O, Clotagatide A, Perek N, et al. In Vitro Comparison of the Role of P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein on Direct Oral Anticoagulants Disposition. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* avr 2018;43(2):183-91.
96. Wong PC, Pinto DJP, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis.* mai 2011;31(4):478-92.
97. Galgani A, Palleria C, Iannone LF, De Sarro G, Giorgi FS, Maschio M, et al. Pharmacokinetic Interactions of Clinical Interest Between Direct Oral Anticoagulants and Antiepileptic Drugs. *Front Neurol.* 7 déc 2018;9:1067.
98. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: A New Oral Direct Factor Xa Inhibitor. *Drugs.* août 2011;71(12):1503-26.
99. Mikkaichi T, Yoshigae Y, Masumoto H, Imaoka T, Rozehnal V, Fischer T, et al. Edoxaban Transport via P-Glycoprotein Is a Key Factor for the Drug's Disposition. *Drug Metab Dispos.* avr 2014;42(4):520-8.
100. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. Sibley DR, éditeur. *Pharmacol Rev.* janv 2016;68(1):76-141.
101. Beauverd Y, Boehlen F, Fontana P, Louis-Simonet M. Surveillance biologique des héparines et du fondaparinux.
102. Weitz JI. Low-Molecular-Weight Heparins. *The New England Journal of Medicine.* 1997;
103. Faure S. Héparines de bas poids moléculaire. *Actualités Pharmaceutiques.* févr 2013;52(523):558.
104. Bauer KA. Fondaparinux sodium: A selective inhibitor of factor Xa. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 1 nov 2001;58(suppl_2):S14-7.
105. Mismetti P, Laporte S. Le fondaparinux (Arixtra) : inhibiteur sélectif du facteur Xa, précurseur d'une nouvelle classe d'antithrombotiques - Fondaparinux : the first of a new class of synthetic selective factor Xa inhibitors. 2003;17.
106. Matsuo T, Koide M, Kario K. Development of Argatroban, a Direct Thrombin Inhibitor, and Its Clinical Application. *Semin Thromb Hemost.* déc 1997;23(06):517-22.
107. Moreau C, Sigure V, Lorient MA. EM-Consulte. Antivitamines K : pharmacologie et pharmacogénétique. Elsevier Masson 2011.
108. Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True? A Systematic Review. *Medicine.* Mars 2016;95(10):e2895.

109. Pottegård A, dePont Christensen R, Wang SV, Gagne JJ, Larsen TB, Hallas J. Pharmacoepidemiological assessment of drug interactions with vitamin K antagonists: drug interactions with vitamin k antagonists. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* nov 2014;23(11):1160-7.
110. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. *Chest.* juin 2008;133(6):160S-198S.
111. Elias A, Pernod G. Chapitre 31 - Thérapeutique de la thrombose veineuse profonde. In: Lacroix P, éditeur. *La maladie thrombo-embolique veineuse*
112. Line E. Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. *Seminars in Nuclear Medicine.* 1 avr 2001;31(2):90-101.
113. Cohen A, Agnelli G, Anderson F, Arcelus J, Bergqvist D, Brecht J, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe: The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(10):756-64.
114. Mavromatis B, Kessler C. D-Dimer testing the role of the clinical laboratory in the diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol.* sept 2001;54(9):664-8.
115. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Spencer FA, Sharma S, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis with D-dimer adjusted to clinical probability: prospective diagnostic management study. *BMJ.* 15 févr 2022;e067378.
116. Armand-Perroux A. Embolie pulmonaire aux urgences. 51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Médecins. Conférences d'actualisation. 2009 Elsevier Masson.
117. Lebel B, Malherbe M, Gouzy S, Parienti JJ, Dutheil JJ, Barrellier MT, et al. Oral thromboprophylaxis following total hip replacement: The issue of compliance. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* avr 2012;98(2):186-92.
118. Macouillard G, Freyburger G, Labrousche S, Sztark F. Dosage du rivaroxaban et de l'apixaban en chirurgie orthopédique et étude de leurs effets comparés sur la coagulation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* sept 2013;32:A133.
119. Mbaye A, Pessinaba S, Bodian M, Ndiaye Mouhamadou B, Mbaye F, Kane A, et al. La fibrillation atriale, fréquence, facteurs étiologiques, évolution et traitement dans un service cardiologie de Dakar, Sénégal. *Pan Afr Med J.* 25 août 2010;6:16.
120. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 9 mai 2001;285(18):2370.
121. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHCh, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal.* 1 avr 2006;27(8):949-53.
122. Bestel J, Clairambault J, Médigue C, Monti A, Sorine M. Le système cardio-vasculaire et sa régulation par le système nerveux autonome : modélisation et mesures. Claude D, éditeur. *ESAIM: Proc.* 2000;9:65-92.
123. Reiffel JA. Atrial Fibrillation and Stroke: Epidemiology. *The American Journal of Medicine.* avr 2014;127(4):e15-6.

124. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 19 juin 2007;146(12):857.
125. Peacock W, Patel M, Tamayo S. Major bleeding in a postmarketing assessment of 39,052 non-valvular atrial fibrillation patients on rivaroxaban. *Eur Heart J.* 1 janv 2015;36.
126. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 7 oct 2016;37(38):2893-962.
127. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines
128. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 21 avr 2018;39(16):1330-93.
129. Henderson A. Coronary heart disease: Overview. *The Lancet.* nov 1996;348:S1-4.
130. Procopi, N, Guedeney P, Barthélémy O. EM-Consulte. Syndrome coronarien aigu avec et sans sus-décalage du segment ST. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1549138>
131. Rifai R, Assayag P. Traitement médicamenteux du syndrome coronarien aigu du sujet âgé. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique.* sept 2015;2015(240):8-11.
132. Summary of product characteristics-apixaban. *Eliquis-epar-product-information_fr.PDF.* disponible sur <https://www.ema.europa.eu/fr>.
133. Krantz MJ, Kaul S. The ATLAS ACS 2–TIMI 51 Trial and the Burden of Missing Data. *Journal of the American College of Cardiology.* août 2013;62(9):777-81.
134. Kumbhani, DJ, Cannon. American College of Cardiology. Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis in Myocardial Infarction 51.
135. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace.* 9 oct 2021;23(10):1612-76.
136. Laroche JP, Becker F, Schved JF. Anticoagulants oraux directs (AOD) : une mise au point nécessaire. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire.* mai 2018;43(3):198-205.
137. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Dabigatran Etexilate: An Open-Label, Parallel-Group, Single-Centre Study. *Clinical Pharmacokinetics.* avr 2010;49(4):259-68.
138. Delavenne X. Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. *La Presse Médicale.* sept 2013;42(9):1206-12.
139. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran Etexilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor, Are Not Affected by Moderate Hepatic Impairment. *The Journal of Clinical Pharmacology.* déc 2008;48(12):14119.
140. Delavenne X, Mismetti P. Variabilité pharmacocinétique des anticoagulants oraux directs : focus sur les interactions médicamenteuses et les insuffisances d'organes. *LE POINT SUR.* 2017;

141. Faure S, Buxeraud J. Les anticoagulants oraux directs ou AOD. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2014;53(541):1-10.
142. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 9 juin 2016;ehw058.
143. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. janv 2010;8(1):202-4.
144. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED Bleeding Risk–Prediction Scores in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Anticoagulation. *Journal of the American College of Cardiology*. août 2012;60(9):861-7.
145. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. janv 2011;57(2):173-80.
146. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*. 1 mai 2011;13(5):723-46.
147. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. nov 2010;138(5):1093-100.
148. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American Heart Journal*. mars 2006;151(3):713-9.
149. Doupagne G, Petermans J. Anticoagulation chez les patients âgés en fibrillation auriculaire. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. déc 2012;12(72):267-72.
150. Uysal D, Aksoy F, Ibrişim E. The Validation of the ATRIA and CHA2DS2-Vasc Scores in Predicting Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Surgery. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;35(5):619-25.
151. Fauchier L, Chaize G, Gaudin AF, Vainchtock A, Rushton-Smith SK, Cotté FE. Predictive ability of HAS-BLED, HEMORR2HAGES, and ATRIA bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation. A French nationwide cross-sectional study. *International Journal of Cardiology*. août 2016;217:85-91.
152. Recommandations HAS. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. Disponible Sur <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018>.
153. Wychowski MK, Kouides PA. Dabigatran-Induced Gastrointestinal Bleeding in an Elderly Patient with Moderate Renal Impairment. *Ann Pharmacother*. avr 2012;46(4):608-608.
154. Béné J, Saïd W, Rannou M, Deheul S, Coupe P, Gautier S. Rectal Bleeding and Hemostatic Disorders Induced by Dabigatran Etexilate in 2 Elderly Patients. *Ann Pharmacother*. juin 2012;46(6):e14-e14.
155. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Authors/Task Force Members, Atar D, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 1 nov 2012;33(21):2719-47.

156. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. déc 2014;64(21):e1-76.
157. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical Risk Factors and Timing of Recurrent Venous Thromboembolism During the Initial 3 Months of Anticoagulant Therapy. *Arch Intern Med*. 11 déc 2000;160(22):3431.
158. Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Büller H. Deep-vein thrombosis. *The Lancet*. févr 1999;353(9151):479-85.
159. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs). *Drug Saf*. août 2015;38(8):711-20.
160. Caldeira D, Gonçalves N, Pinto FJ, Costa J, Ferreira JJ. Risk of renal failure with the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis: NOACs and incidence of renal failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juill 2015;24(7):757-64.
161. Wang X, Mondal S, Wang J, Tirucherai G et al. Effect of Activated Charcoal on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. avr 2014;14(2):147-54.
162. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – March 2013. *Archives of Cardiovascular Diseases*. juin 2013;106(6-7):382-93.
163. Liesenfeld KH, Staab A, Härtter S, Formella S, Clemens A, Lehr T. Pharmacometric Characterization of Dabigatran Hemodialysis. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(6):453-62.
164. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 6 août 2015;373(6):511-20.
165. Mismetti P, Ollier E, Bellet F, Delavenne X. Antidotes et anticoagulants oraux directs : développement et stratégies d'utilisation actuelles et futures. *La Lettre du Cardiologue* • N° 504 - avril 2017.
166. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 22 sept 2016;375(12):1131-41.
167. Ansell JE, Bakhru SH, Lalic BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to Reverse the Anticoagulant Effect of Edoxaban. *N Engl J Med*. 27 nov 2014;371(22):2141-2.
168. Godier A, Gouin-Thibault I, Rosencher N, Albaladejo P. Gestion des anticoagulants oraux directs pour un acte invasif. *Journal des Maladies Vasculaires*. mai 2015;40(3):173-81.
169. Morin A, Desmurs Clavel H, Vial T, Ffrench P, Chamouard V, Long A, et al. Hémorragies graves sous anticoagulants oraux directs. Étude épidémiologique sur 15mois aux Hospices Civils de Lyon. *Journal des Maladies Vasculaires*. mars 2014;39(2):120-1.
170. Tamigniau A, Douxfils J. Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux ? *Revue Médicale Suisse* – www.revmed.ch – 5 janvier 2014.
171. Ten Cate H. Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost*. 2012;107(05):803-5.
172. Connors JM. Testing and monitoring direct oral anticoagulants. *Blood*. 8 nov 2018;132(19):2009-15.

173. Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M, Legnani C, Lippi G, Manotti C, et al. Position Paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the SISET, FCSA, SIBioC and SIPMeL. *Blood Transfus.* sept 2018;16(5):462-70.
174. Akpan IJ, Cuker A. Laboratory assessment of the direct oral anticoagulants: who can benefit? *Kardiol Pol.* 24 mai 2021;VM/OJS/J/83811.
175. Gulilat M, Tang A, Gryn SE, Leong-Sit P, Skanes AC, Alfonsi JE, et al. Interpatient Variation in Rivaroxaban and Apixaban Plasma Concentrations in Routine Care. *Canadian Journal of Cardiology.* août 2017;33(8):1036-43.
176. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, Page RL, Gluckman TJ. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology.* mars 2020;75(11):1341-50.
177. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, Chiou MJ, Wen MS, Kuo CT, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA.* 3 oct 2017;318(13):1250.
178. Frost CE, Song Y, Shenker A, Wang J, Barrett YC, Schuster A, et al. Effects of Age and Sex on the Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban. *Clin Pharmacokinet.* juin 2015;54(6):651-62.
179. Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W. The Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban-An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor: The Journal of Clinical Pharmacology. *J Clin Pharmacol.* mars 2013;53(3):249-55.
180. Mueck W, Lensing AWA, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban: Population Pharmacokinetic Analyses in Patients Treated for Acute Deep-Vein Thrombosis and Exposure Simulations in Patients with Atrial Fibrillation Treated for Stroke Prevention. *Clinical Pharmacokinetics.* oct 2011;50(10):675-86.
181. Lafuente-Lafuente C, Oasi C, Belmin J. Les traitements anticoagulants oraux chez les personnes âgées : faut-il encore prescrire des antivitamines K ? *La Presse Médicale.* févr 2019;48(2):154-64.
182. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans: Clinical Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics.* févr 2010;49(2):71-87.
183. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, Green B. Dosing in Obesity: A Simple Solution to a Big Problem. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2007;82(5):505-8.
184. Martin K, Beyer-westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* juin 2016;14(6):1308-13.
185. Martin AC, Thomas W, Mahir Z, Crowley MP, Dowling T, Breen K, et al. Direct Oral Anticoagulant Concentrations in Obese and High Body Weight Patients: A Cohort Study. *Thromb Haemost.* févr 2021;121(02):224-33.
186. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* mai 2018;71(19):2162-75.
187. Costache RS, Dragomirică AS, Gheorghe BE, Balaban VD, Stanciu SM, Jinga M, et al. Oral Anticoagulation in Patients with Chronic Liver Disease. *Medicina.* 12 févr 2023;59(2):346.

188. Semmler G, Pomej K, Bauer DJM, Balcar L, Simbrunner B, Binter T, et al. Safety of direct oral anticoagulants in patients with advanced liver disease. *Liver Int.* sept 2021;41(9):2159-70.
189. Rusin G, Ząbczyk M, Natorka J, Malinowski KP, Undas A. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis: a single-center experience. *Kardiol Pol.* 27 août 2021;79(7-8):864-6.
190. Graff J, Harder S. Anticoagulant Therapy with the Oral Direct Factor Xa Inhibitors Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban and the Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate in Patients with Hepatic Impairment. *Clin Pharmacokinet.* avr 2013;52(4):243-54.
191. Hoolwerf EW, Kraaijpoel N, Büller HR, van Es N. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: A systematic review. *Thrombosis Research.* oct 2018;170:102-8.
192. Huang ZC, Li CQ, Liu XY, Cao ZC, Jia HY, Dong Y, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Liver Disease: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cardiovasc Drugs Ther.* déc 2021;35(6):1205-15.
193. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* mars 2018
194. Seiffge DJ, Meinel T, Purruicker JC, Kaesmacher J, Fischer U, Wilson D, et al. Recanalisation therapies for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2021;92(5):534-41.
195. Seiffge DJ, Kägi G, Michel P, Fischer U, Béjot Y, Wegener S, et al. Rivaroxaban plasma levels in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: Rivaroxaban in Acute Stroke. *Ann Neurol.* mars 2018;83(3):451-9.
196. Desbrus-Qochih A, Cathébras P. Obéir ou adhérer ? L'observance thérapeutique en question. *Médecine & Longévité.* déc 2012;4(3-4):111-22.
197. Alamir B. Centre nationale de toxicologie.pdf. *Tox Algérie* Volume 4, Numéro 1, Pages 5-6 2014-06-01.
198. Bensakhria A. Epidémiologie des intoxications médicamenteuses» *Analytical Toxicology [Internet]. Analytical Toxicology.* 2014.
199. Ha CJ, Harmouche E, Howland MA, Su MK. Two Cases of Acute Direct Oral Anticoagulant Overdose Without Adverse Effect. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* mars 2022;44(2):e447.
200. Delrue M, Chevillard L, Stépanian A, Dragoni A, Camoin-Jau L, Voicu S, et al. Case series of massive direct oral anticoagulant ingestion—Treatment and pharmacokinetics data. *European Journal of Clinical Investigation.* 1 juin 2022;52(6):e13746.
201. Lehmann T, Hofer K, Baumann M, Hasler K, Ceschi A, Kupferschmidt H, et al. Massive human rivaroxaban overdose. *Thromb Haemost.* 2014;112(10):834-6.
202. Pfeiffer H, Herbst L, Schwarze B, Eckstein R, Weisbach V. Massive intoxication with rivaroxaban, phenprocoumon, and diclofenac. *Medicine (Baltimore).* 4 nov 2016;95(44):e5343.
203. Linkins L -A., Moffat K. Monitoring the anticoagulant effect after a massive rivaroxaban overdose. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* sept 2014;12(9):1570-1.
204. Godon A, Albaladejo P. Gestion périopératoire des anticoagulants. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire.* mars 2019;44(2):99.

205. Recommendations ASCP and ASCL. American Society for Clinical Pathology and American Society for Clinical Laboratory. Don't employ a specific direct oral anticoagulant [DOAC] reversal agent without identifying the DOAC and estimating its plasma concentration.
206. Salmonson T, Dogné JM, Janssen H, Garcia Burgos J, Blake P. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* janv 2017;3(1):42-7.
207. Samama M. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique.* févr 2019;2019(275):2-6.
208. Godier A, Dincq AS, Martin AC, Radu A, Leblanc I, Antona M, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *European Heart Journal.* 14 août 2017;38(31):2431-9.
209. Gosselin R, Adcock D, Bates S, Douxfils J, Favaloro E, Guoin-Thibault I, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* mars 2018;118(03):437-50.
210. Gosselin RC. Review of coagulation preanalytical variables with update on the effect of direct oral anticoagulants. *International Journal of Laboratory Hematology.* 2021;43(S1):109-16.
211. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, Favaloro EJ, Guoin-Thibault I, Guillermo C, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* août 2021;121(08):1008-20.
212. Martinaud C. Surveillance des anticoagulants oraux directs. *Revue Francophone des Laboratoires.* nov 2017;2017(496):81-8.
213. Boissier E, Calmette L, Delahousse B, Flaujac C, Françoise M, Mauge L. Recommandations préanalytiques en hémostase : Stabilité des paramètres d'hémostase générale et délais de réalisation des examens. 2017;
214. Mullier F, Douxfils J, Tamigniau A, dogné jean michel, Horellou M, Flaujac C, et al. Non-VKA oral anticoagulants: An update for the clinical biologists. *Annales de biologie clinique.* 9 avr 2015;73.
215. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* avr 2013;11(4):756-60.
216. Samama MM, Guinet C, Le Flem L. Do new oral anticoagulants require laboratory monitoring? The clinician point of view. *Thrombosis Research.* oct 2012;130:S88-9.
217. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Cate H ten, Verhamme P, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2018;16(2):209-19.
218. Dager WE, Gosselin RC, Kitchen S, Dwyre D. Dabigatran Effects on the International Normalized Ratio, Activated Partial Thromboplastin Time, Thrombin Time, and Fibrinogen: A Multicenter, In Vitro Study. *Ann Pharmacother.* déc 2012;46(12):1627-36.

219. Helin TA, Pakkanen A, Lassila R, Joutsi-Korhonen L. Laboratory Assessment of Novel Oral Anticoagulants: Method Suitability and Variability between Coagulation Laboratories. *Clinical Chemistry*. 1 mai 2013;59(5):807-14.
220. Hawes EM, Deal AM, Funk-Adcock D, Gosselin R, Jeanneret C, Cook AM, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *J Thromb Haemost*. août 2013;11(8):1493-502.
221. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*. 2010;103(04):815-25.
222. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thrombosis Research*. déc 2012;130(6):956-66.
223. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay - *Thromb Haemost*. 2010- 12 0340-6245, 2567-689X.
224. Kubitzka D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. oct 2005;78(4):412-21.
225. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost*. janv 2011;9(1):133-9.
226. Dale BJ, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J, Weitz JI, Eikelboom JW. Comparison of the effects of apixaban and rivaroxaban on prothrombin and activated partial thromboplastin times using various reagents. *J Thromb Haemost*. nov 2014;12(11):1810-5.
227. Douxfils J, Chatelain B, Hjemdahl P, Devalet B, Sennesael AL, Wallemacq P, et al. Does the Russell Viper Venom time test provide a rapid estimation of the intensity of oral anticoagulation? A cohort study. *Thromb Res*. mai 2015;135(5):852-60.
228. Seyve L, Richarme C, Polack B, Marlu R. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM). *Int J Lab Hematol*. févr 2018;40(1):84-93.
229. Harenberg J, Schreiner R, Hetjens S, Weiss C. Detecting Anti-IIa and Anti-Xa Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Agents in Urine using a DOAC Dipstick. *Semin Thromb Hemost*. avr 2019;45(3):275-84.
230. Sié P. Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD). *La Presse Médicale*. juill 2015;44(7-8):772-8.
231. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory Measurement of the Anticoagulant Activity of the Target-specific Oral Anticoagulant Agents: A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*. 16 sept 2014;64(11):1128-39.
232. Potzsch B, Hund H, Madlener K, Unkrig C, Müller-Berghaus G. Monitoring of recombinant hirudin: assessment of a plasma-based ecarin clotting time assay. *Thromb Res*. 1 juin 1997;86(5):373-83.
233. Lindhoff-Last E, Piechottka GP, Rabe F, Bauersachs R. Hirudin determination in plasma can be strongly influenced by the prothrombin level. *Thromb Res*. 1 oct 2000;100(1):55-60.

234. Patel JP, Byrne RA, Patel RK, Arya R. Progress in the monitoring of direct oral anticoagulant therapy. *British Journal of Haematology*. 2019;184(6):912-24.
235. Cuker A, Siegal D. Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants. 2015;
236. Ebner M, Birschmann I, Peter A, Härtig F, Spencer C, Kuhn J, et al. Limitations of Specific Coagulation Tests for Direct Oral Anticoagulants: A Critical Analysis. *JAHA*. 2 oct 2018;7(19):e009807.
237. Sarode R. Direct oral anticoagulant monitoring: what laboratory tests are available to guide us? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 6 déc 2019;2019(1):194-7.
238. Dunois C. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines*. 21 avr 2021;9(5):445.
239. Bristol U of. High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry (HPLC/MS). University of Bristol.
240. Eschwège V, Dargaud Y. Quelle place pour la biologie chez les patients traités par anticoagulants oraux directs ? *Revue Francophone des Laboratoires*. mars 2020;2020(520):42-7.
241. Kim PY, Yeh CH, Dale BJ, Leslie BA, Stafford AR, Fredenburgh JC, et al. Mechanistic Basis for the Differential Effects of Rivaroxaban and Apixaban on Global Tests of Coagulation. *TH Open*. avr 2018;2(2):e190-201.
242. Jourdi G, Bachelot-Loza C, Mazoyer E, Poirault-Chassac S et al. Effect of rivaroxaban and dabigatran on platelet functions: in vitro study. *Thromb Res*. nov 2019;183:159-62.
243. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(4):692-4.
244. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(11):2119-26.
245. Becker RC, Yang H, Barrett Y, Mohan P, Wang J, Wallentin L, et al. Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban--an oral, direct and selective factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. août 2011;32(2):183-7.
246. Samama M et al. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thrombosis and haemostasis*. févr 2012;107(2).
247. Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B, Chatelain C, Wallemacq P, Dogné JM, et al. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost*. 2013;110(10):723-31.
248. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, Boija EE, Söderblom L, Norberg EM, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol*. nov 2013;69(11):1875-81.
249. Korostelev M, Bihan K, Ferreol L, Tissot N, Hulot JS, Funck-Brentano C, et al. Simultaneous determination of rivaroxaban and dabigatran levels in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*. nov 2014;100:230-5.
250. Iqbal M, Khalil NY, Imam F, Khalid Anwer Md. A validated high-throughput UHPLC-MS/MS assay for accurate determination of rivaroxaban in plasma sample. *J Thromb Thrombolysis*. janv 2015;39(1):79-88.

251. Schmitz EMH, Boonen K, van den Heuvel DJA, van Dongen JIJ, Schellings MWM, Emmen JMA, et al. Determination of dabigatran, rivaroxaban and apixaban by ultra-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and coagulation assays for therapy monitoring of novel direct oral anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(10):1636-46.
252. Baldelli S, Cattaneo D, Pignatelli P, Perrone V, Pastori D, Radice S, et al. Validation of an LC–MS/MS method for the simultaneous quantification of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in human plasma. *Bioanalysis*. févr 2016;8(4):275-83.
253. Noguez JH, Ritchie JC. Quantitation of the Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Warfarin in Plasma Using Ultra-Performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry (UPLC-MS/MS). *Methods Mol Biol*. 2016;1383:21-7.
254. Derogis PBM, Sanches LR, de Aranda VF, Colombini MP, Manguera CLP, Katz M, et al. Determination of rivaroxaban in patient's plasma samples by anti-Xa chromogenic test associated to High Performance Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS). Garcia de Frutos P, éditeur. *PLoS ONE*. 7 févr 2017;12(2):e0171272.
255. Al-Aieshy F, Malmström RE, Antovic J, Pohanka A, Rönquist-Nii Y, Berndtsson M, et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor exposure of rivaroxaban at trough and peak in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol*. juin 2016;72(6):671-9.
256. Foerster KI, Huppertz A, Müller OJ, Rizos T, Tilemann L, Haefeli WE, et al. Simultaneous quantification of direct oral anticoagulants currently used in anticoagulation therapy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 30 janv 2018;148:238-44.
257. Lindahl S, Dyrkorn R, Spigset O, Hegstad S. Quantification of Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in Human Serum by UHPLC-MS/MS—Method Development, Validation, and Application. *Ther Drug Monit*. juin 2018;40(3):369-76.
258. Lagoutte-Renosi J, Le Poupon J, Girard A, Montange D, Davani S. A simple and fast HPLC-MS/MS method for simultaneous determination of direct oral anticoagulants apixaban, dabigatran, rivaroxaban in human plasma. *Journal of Chromatography B*. nov 2018;1100-1101:43-9.
259. Zhao X, Xu B, Wu P, Zhao P, Guo C, Cui Y, et al. UHPLC-MS/MS method for pharmacokinetic and bioavailability determination of five bioactive components in raw and various processed products of *Polygala tenuifolia* in rat plasma. *Pharmaceutical Biology*. 1 janv 2020;58(1):969-78.
260. Del Aguila M, González-Ramírez A. R. Sample size calculation. *Allergol Immunopathol (Madr)*. oct 2014;42(5):485-92.
261. Wada S, Toyoda K, Sato S, Matsuki T, Okata T, Kumamoto M, et al. Anti-Xa Activity and Event Risk in Patients With Direct Factor Xa Inhibitors Initiated Early After Stroke. *Circ J*. 25 oct 2018;82(11):2872-9.
262. World Health Organization. Prevalence of underweight among adults BMI<18. 2002. WHO/DIL/LAB/99.1 Rev.2
263. Ashton V, Kerolus-Georgi S, The Pharmacology, Efficacy, and Safety of Rivaroxaban in Renally Impaired Patient Populations. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;61(8):1010-26.
264. Toorop MMA, Lijfering WM, Scheres LJJ. The relationship between DOAC levels and clinical outcomes: The measures tell the tale. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. déc 2020;18(12):3163-8.

265. Talerico R, Pola R, Huisman MV, Klok FA. DOACs plasma levels in relation to clinical outcome. How far have we come? *Thrombosis Research*. 1 mai 2023;225:16-21.
266. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 15 mars 2014;383(9921):955-62.
267. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-Analysis of Gender Differences in Residual Stroke Risk and Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulants. *The American Journal of Cardiology*. févr 2014;113(3):485-90.
268. Rago A, Pirozzi C, D'Andrea A, Micco PD, Papa AA, D'Onofrio A, et al. Gender Differences in Atrial Fibrillation: From the Thromboembolic Risk to the Anticoagulant Treatment Response. 2023;
269. Zhao Y, Guo M, Li D, Xu W, Pan C, He C, et al. Pharmacokinetics and Dosing Regimens of Direct Oral Anticoagulants in Morbidly Obese Patients: An Updated Literature Review. *Clin Appl Thromb Hemost*. janv 2023;29:107602962311536.
270. Camm A, John A, Lip GYH, Kirchhof AJ, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. oct 2010;31(19):2369-429.
271. Veeger NJGM, Piersma-Wichers M, Meijer K, Hillege HL. Minor bleeds alert for subsequent major bleeding in patients using vitamin K antagonists. *British Journal of Haematology*. 2011;153(4):508-14.
272. Bodin-Hullin A, Monges P, Torro D, Michelet P, Tamet C, Bornet C, et al. Les anticoagulants oraux directs : analyse des accidents iatrogènes dans le service des urgences de l'hôpital de la Conception. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. juin 2016;51(2):141-6.
273. Bosson JL, Samama M, Sie P, Pernod G, Thoret S, Romegoux P, et al. Prise en charge et devenir à un mois des accidents hémorragiques chez les patients traités par anticoagulants oraux directs pour maladie thromboembolique veineuse. *Le registre GIHP-NACO. Journal des Maladies Vasculaires*. mars 2016;41(2):121.
274. Cléménçon A, Darmian J, Bollaert PE, Goetz C, Loba K, Meyrieux A, et al. Les complications hémorragiques sous anticoagulants oraux au service des urgences. *Journal Européen des Urgences et de Réanimation*. juin 2017;29(2):156-66.
275. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 5(6):e003725.
276. Fralick M, Colacci M, Schneeweiss S, Huybrechts KF, Lin KJ, Gagne JJ. Effectiveness and Safety of Apixaban Compared With Rivaroxaban for Patients With Atrial Fibrillation in Routine Practice: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 7 avr 2020;172(7):463.
277. Gorst-Rasmussen A, Lip GYH, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016;25(11):1236-44.
278. Boulouis G, Morotti A, Pasi M, Goldstein JN, Gurol ME, Charidimou A. Outcome of intracerebral haemorrhage related to non-vitamin K antagonists oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a

- comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2018;89(3):263-70.
279. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*. 28 oct 2016;116(5):975-86.
280. Al-Khalili F, Lindström C, Benson L. The safety and persistence of non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients treated in a well structured atrial fibrillation clinic. *Current Medical Research and Opinion*. 2 avr 2016;32(4):779-85.
281. Chan YH, Lee HF, See LC, Tu HT, Chao TF, Yeh YH, et al. Effectiveness and Safety of Four Direct Oral Anticoagulants in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chest*. sept 2019;156(3):529-43.
282. EINSTEIN-DVT investigators . Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(26):2499-510.
283. EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 5 avr 2012;366(14):1287-97.
284. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. juill 2011;9(7):841-4.
285. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 21 févr 2013;368(8):699-708.
286. Evans A, Davies M, Osborne V, Roy D, Shakir S. Incidence of major and clinically relevant non-major bleeding in patients prescribed rivaroxaban for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in secondary care: Results from the Rivaroxaban Observational Safety Evaluation (ROSE) study. *Ai T, éditeur. PLoS ONE*. 9 oct 2020;15(10):e0240489.
287. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 7 août 2014;124(6):955-62.
288. Villines TC, Peacock WF. Safety of Direct Oral Anticoagulants: Insights from Postmarketing Studies. *Am J Med*. nov 2016;129(11S):S41-6.
289. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol*. févr 2015;38(2):63-8.
290. Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, White J, Rosenberg A, Abarca J, et al. Major Bleeding Risk During Anticoagulation with Warfarin, Dabigatran, Apixaban, or Rivaroxaban in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. sept 2017;23(9):968-78.
291. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. févr 2010;137(2):263-72.
292. Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Medical Weekly*. 28 sept 2016;146(3940):w14356-w14356.

293. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 8 juill 2014;130(2):138-46.
294. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 28 nov 2013;369(22):2093-104.
295. Kampouraki E, Abohelaika S, Avery P, Biss T, Murphy P, Wynne H, et al. Elderly people are inherently sensitive to the pharmacological activity of rivaroxaban: implications for DOAC prescribing. *J Thromb Thrombolysis*. juill 2021;52(1):170-8.
296. Garbayo JL, Koninckx Cañada M, Pérez Castelló I, Faus Soler MT, Perea Ribis M. Hospital admissions for bleeding events associated with treatment with apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Eur J Hosp Pharm*. mars 2019;26(2):106-12.
297. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. mai 2014;62(5):857-64.
298. Pautas E. Anticoagulants oraux directs et patients âgés. nserm URM-S1140. 2023.
299. Edupuganti S, Wyrzykowski M, Wey E, Xie M. Laboratory Tests in Assessing the Bleeding Risk in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *WJCD*. 2018;08(05):257-64.
300. Gulilat M, Keller D, Linton B, Pananos AD, Lizotte D, Dresser GK, et al. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care. *J Thromb Thrombolysis*. févr 2020;49(2):294-303.
301. Alalawneh M, Awaisu A, Rachid O. Rivaroxaban Pharmacokinetics in Obese Subjects: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. déc 2022;61(12):1677-95.
302. Mueck W, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost*. sept 2008;100(3):453-61.
303. Piran S, Traquair H, Chan N, Bhagirath V, Schulman S. Peak plasma concentration of direct oral anticoagulants in obese patients weighing over 120 kilograms: A retrospective study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. oct 2018;2(4):684-8.
304. Kubitz D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. févr 2007;47(2):218-26.
305. Russo V, Cattaneo D, Giannetti L, Bottino R, Laezza N, Atripaldi U, et al. Pharmacokinetics of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Extreme Obesity. *Clin Ther*. sept 2021;43(9):e255-63.
306. Ballerie A, Nguyen Van R, Lacut K, Galinat H, Rousseau C, Pontis A, et al. Apixaban and rivaroxaban in obese patients treated for venous thromboembolism: Drug levels and clinical outcomes. *Thrombosis Research*. déc 2021;208:39-44.

307. Bauersachs, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 23 déc 2010;363(26):2499-510.
308. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, Alexander JH, Granger CB, Halvorsen S, et al. The « obesity paradox » in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J*. 7 oct 2016;37(38):2869-78.
309. Boriani G, Huisman MV, Teutsch C, Marler S, França LR, Lu S, et al. Influence of BMI and geographical region on prescription of oral anticoagulants in newly diagnosed atrial fibrillation: The GLORIA-AF Registry Program. *European Journal of Internal Medicine*. 1 oct 2020;80:35-44.
310. De Caterina R, Kim YH, Koretsune Y, Wang CC, Yamashita T, Chen C, et al. Safety and Effectiveness of Edoxaban in Atrial Fibrillation Patients in Routine Clinical Practice: One-Year Follow-Up from the Global Noninterventional ETNA-AF Program. *Journal of Clinical Medicine*. janv 2021;10(4):573.
311. Balla SR, Cyr DD, Lokhnygina Y, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, et al. Relation of Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation to Body Mass Index (from Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin in the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation Trial). *Am J Cardiol*. 15 juin 2017;119(12):1989-96.
312. Samoš M, Bolek T, Škorňová I, Stančíaková L, Urban L, Staško J, et al. Anti-Xa Activity in Elderly Xabans-Treated Patients With Atrial Fibrillation. *American Journal of Therapeutics*. oct 2020;27(5):e507.
313. Covert K, Branam DL. Direct-acting oral anticoagulant use at extremes of body weight: Literature review and recommendations. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 19 mai 2020;77(11):865-76.
314. Chin-Hon J, Davenport L, Huang J, Akerman M, Hindenburg A. Safety and efficacy of oral anticoagulants in extreme weights. *Thrombosis Research*. 1 nov 2023;231:1-6.
315. Barba R, Marco J, Martín-Alvarez H, Rondon P, Fernández-Capitan C, Garcia-Bragado F, et al. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost*. mai 2005;3(5):856-62.
316. Dempfle CE. Direct oral anticoagulants--pharmacology, drug interactions, and side effects. *Semin Hematol*. avr 2014;51(2):89-97.
317. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *Journal of the American College of Cardiology*. 21 juin 2016;67(24):2888-99.
318. Sin CF, Wong KP, Wong HM, Siu CW, Yap DYH. Plasma Rivaroxaban Level in Patients With Early Stages of Chronic Kidney Disease—Relationships With Renal Function and Clinical Events. *Front Pharmacol*. 17 mai 2022;13:888660.
319. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2010;70(5):703-12.
320. Sakaguchi T, Osanai H, Murase Y, Ishii H, Nakashima Y, Asano H, et al. Monitoring of anti-Xa activity and factors related to bleeding events: A study in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban. *Journal of Cardiology*. sept 2017;70(3):244-9.

321. Tobe A, Osanai H, Tanaka A, Sakaguchi T, Kambara T, Nakashima Y, et al. Comparison of Anti-factor Xa Activity Among Three Different Factor Xa Inhibitors in Non-valvular Atrial Fibrillation Patients with Renal Impairment. *Clin Drug Investig.* juin 2020;40(6):567-73.
322. Efird LM, Mishkin DS, Berlowitz DR, Ash AS, Hylek EM, Ozonoff A, et al. Stratifying the risks of oral anticoagulation in patients with liver disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* mai 2014;7(3):461-7.
323. Semmler G, Lindorfer A, Schäfer B, Bartl S, Hametner-Schreil S, Gensluckner S, et al. Outcome of Budd-Chiari Syndrome Patients Treated With Direct Oral Anticoagulants: An Austrian Multicenter Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* avr 2023;21(4):978-987.e2.
324. Lawal OD, Aronow HD, Shobayo F, Hume AL, Taveira TH, Matson KL, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Liver Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 7 mars 2023;147(10):782-94.
325. Brook R, Aswapanyawongse O, Tacey M, Kitipornchai T, Ho P, Lim HY. Real-world direct oral anticoagulant experience in atrial fibrillation: falls risk and low dose anticoagulation are predictive of both bleeding and stroke risk. *Intern Med J.* nov 2020;50(11):1359-66.
326. Moret C, Acosta-Isaac R, Mojal S, Corrochano M, Jiménez B, Plaza M, et al. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation treated with DOACs in a specialized anticoagulation center: Critical appraisal of real-world data. Romiti GF, éditeur. *PLoS ONE.* 24 févr 2023;18(2):e0279297.
327. Rivera-Caravaca JM, Anguita Sanchez M, Sanmartín Fernández M, Rafols C, Barón-Esquivias G, Arribas Ynsaurriaga F, et al. Adverse Clinical Outcomes and Associated Predictors in Rivaroxaban-Treated Atrial Fibrillation Patients With Renal Impairment. *The American Journal of Cardiology.* 15 sept 2023;203:122-7.
328. Ellis M, Avnery O, Derazne E, Battat E, Dotan S, Hammerman A, et al. Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Different Doses of Direct Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists: A Population-Based Study. *Blood.* 2 déc 2016;128:2617-2617.
329. Shinoda N, Mori M, Tamura S, Korosue K, Kose S, Kohmura E. Risk of Recurrent Ischemic Stroke with Unintended Low-Dose Oral Anticoagulant Therapy and Optimal Timing of Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* juin 2018;27(6):1546-51.
330. Umei M, Kishi M, Sato T, Shindo A, Toyoda M, Yokoyama M, et al. Indications for suboptimal low-dose direct oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation patients. *J Arrhythm.* oct 2017;33(5):475-82.
331. Sato T, Aizawa Y, Fuse K, Fujita S, Ikeda Y, Kitazawa H, et al. The Comparison of Inappropriate-Low-Doses Use among 4 Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: From the Database of a Single-Center Registry. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 1 nov 2018;27(11):3280-8.
332. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary. *Circulation.* 29 janv 2013;127(4):529-55.
333. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest.* févr 2012;141(2):e531S-e575S.
334. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 5 janv 2012;366(1):9-19.

335. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélemy O. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 29 août 2020.
336. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. juill 2019;74(1):104-32.
337. Lopes RD, Heizer G, Aronson R. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-1524. 17 Mars 2019.
338. Perera KS, Ng KKH, Nayar S, Catanese L, Dyal L, Sharma M, et al. Association Between Low-Dose Rivaroxaban With or Without Aspirin and Ischemic Stroke Subtypes: A Secondary Analysis of the COMPASS Trial. *JAMA Neurology*. 1 janv 2020;77(1):43-8.
339. Schaefer JK, Errickson J, Li Y, Kong X, Alexandris-Souphis T, Ali MA, et al. Adverse Events Associated With the Addition of Aspirin to Direct Oral Anticoagulant Therapy Without a Clear Indication. *JAMA Internal Medicine*. 1 juin 2021;181(6):817-24.
340. Said A, Keeney S, Matka M, Hafeez A, George J, Halalau A. Concomitant use of direct oral anticoagulants and aspirin versus direct oral anticoagulants alone in atrial fibrillation and flutter: a retrospective cohort. *BMC Cardiovascular Disorders*. 1 juin 2020;20(1):263.
341. Kanaan DM, Malloy R, Knowles D. Evaluation of Patient Characteristics Linked to Major Bleeding Events in Patients Prescribed Direct Oral Anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1 janv 2023;29:10760296231172765.
342. Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, Kubitzka D, Becka M, Breddin HK, et al. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol*. nov 2007;47(11):1398-407.
343. Davidson BL, Verheijen S, Lensing AWA. Bleeding Risk of Patients With Acute Venous Thromboembolism Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs or Aspirin | Bleeding and Transfusion | *JAMA Internal Medicine*. *JAMA Intern Med*. 2014;174(6):947-953.
344. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, Baldessin L, Corsini A. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 24 mai 2022;14(6):1120.
345. Billoir P, Barbay V, Joly LM, Fresel M, Chrétien MH, Le Cam Duchez V. Anti-Xa Oral Anticoagulant Plasma Concentration Assay in Real Life: Rivaroxaban and Apixaban Quantification in Emergency With LMWH Calibrator. *Ann Pharmacother*. avr 2019;53(4):341-7.
346. Takatsuki S, Kimura T, Sugimoto K, Misaki S, Nakajima K, Kashimura S, et al. Real-world monitoring of direct oral anticoagulants in clinic and hospitalization settings. *SAGE Open Medicine*. déc 2017;5:205031211773477.
347. Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thrombosis Research*. juill 2015;136(1):7-12.
348. Dubois V, Dincq AS, Douxfils J, Ickx B, Samama CM, Dogné JM, et al. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. *Thrombosis J*. déc 2017;15(1):14.

349. Skornova I, Samoš M, Bolek T, Kamenišťáková A, Stančiaková L, Galajda P, et al. Direct oral anticoagulants plasma levels in atrial fibrillation patients at the time of bleeding: a pilot prospective study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 25 juin 2021.
350. Lin SY, Kuo CH, Ho LT, Liu YB, Huang CF, Tang SC, et al. Association Between Apixaban Concentration and Clinical Outcomes in Asians With Atrial Fibrillation. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2022;15:e010693.
351. Mavri A, Vene N, Božič-Mijovski M, Miklič M, Söderblom L, Pohanka A, et al. Apixaban concentration variability and relation to clinical outcomes in real-life patients with atrial fibrillation. *Sci Rep*. 6 juill 2021;11:13908.
352. Suzuki S, on behalf of J-ELD AF investigators, Yamashita T, Akao M, Okumura K. Clinical implications of assessment of apixaban levels in elderly atrial fibrillation patients: J-ELD AF registry sub-cohort analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. août 2020;76(8):1111-24.
353. Siedler G, Macha K, Stoll S, Plechschmidt J, Wang R, Gerner ST, et al. Monitoring of direct oral anticoagulants plasma levels for secondary stroke prevention. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. mai 2022;20(5):1138-45.
354. Bernier M, Lancrerot SL, Parassol N, Lavrut T, Viotti J, Rocher F, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Direct Oral Anticoagulants May Increase Their Benefit-Risk Ratio. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. oct 2020;76(4):472-7.
355. Nosál V, Petrovičová A, Škorňová I, Bolek T, Dluhá J, Stančiaková L, et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients at the time of embolic stroke: a pilot prospective multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 avr 2022;78(4):557-64.
356. Limcharoen S, Pongchaidecha M, Pimsi P, Limprasert S, Suphanklang J, Saelim W, et al. Do Apixaban Plasma Levels Relate to Bleeding? The Clinical Outcomes and Predictive Factors for Bleeding in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Biomedicines*. 18 août 2022;10(8):2001.
357. Gao H, Li Y, Sun H, Huang X, Chen H, Lin W, et al. Trough Concentration Deficiency of Rivaroxaban in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Leading to Thromboembolism Events. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. déc 2022;80(6):869-76.
358. Jakowenko N, Nguyen S, Ruegger M, Dinh A, Salazar E, Donahue KR. Apixaban and rivaroxaban anti-Xa level utilization and associated bleeding events within an academic health system. *Thromb Res*. déc 2020;196:276-82.
359. Wada S, Inoue M, Matsuki T, Okata T, Kumamoto M, Tagawa N, et al. Concentrations of dabigatran administered after acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. avr 2020;411:116704.
360. Miklič M, Mavri A, Vene N, Söderblom L, Božič-Mijovski M, Pohanka A, et al. Intra- and inter-individual rivaroxaban concentrations and potential bleeding risk in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol*. août 2019;75(8):1069-75.
361. Šinigoj P, Malmström RE, Vene N, Rönquist-Nii Y, Božič-Mijovski M, Pohanka A, et al. Dabigatran Concentration: Variability and Potential Bleeding Prediction In “Real-Life” Patients With Atrial Fibrillation. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2015;117(5):323-9.

362. Bhagirath V, Eikelboom J, Hirsh J, Coppens M, Ginsberg J, Vanassche T, et al. Apixaban-Calibrated Anti-FXa Activity in Relation to Outcome Events and Clinical Characteristics in Patients with Atrial Fibrillation: Results from the AVERROES Trial. *TH Open*. juill 2017;01(02):e139-45.
363. Bolek T, Samoš M, Škorňová I, Stančiaková L, Staško J, Galajda P, et al. Dabigatran Levels in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: First Post-Marketing Experiences. *Drugs Aging*. 1 juin 2018;35(6):539-44.
364. Gommans E, Grouls RJE, Kerkhof D, Houterman S, Simmers T, Linden CV der. Dabigatran trough concentrations in very elderly patients. *Eur J Hosp Pharm*. 1 juill 2021;28(4):231-3.
365. Bolek T, Samoš M, Škorňová I, Galajda P, Staško J, Kubisz P, et al. Proton Pump Inhibitors and Dabigatran Therapy: Impact on Gastric Bleeding and Dabigatran Plasma Levels. *Semin Thromb Hemost*. nov 2019;45(08):846-50.
366. Stöllberger C, Finsterer J. Update on drug interactions with non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 4 mai 2021;14(5):569-81.
367. Deitelzweig S, Luo X, Gupta K, Trocio J, Mardekian J, Curtice T, et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Current Medical Research and Opinion*. 3 oct 2017;33(10):1745-54.
368. Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2013;76(6):908-16.
369. Wasan SM, Feland N, Grant R, Aston CE. Validation of apixaban anti-factor Xa assay and impact of body weight. *Thromb Res*. oct 2019;182:51-5.
370. Russo V, Paccone A, Rago A, Maddaloni V, Iafusco D, Proietti R, et al. Apixaban in a Morbid Obese Patient with Atrial Fibrillation: A Clinical Experience Using the Plasmatic Drug Evaluation. *J Blood Med*. 3 mars 2020;11:77-81.
371. Park CS, Choi EK, Kim HM, Lee SR, Cha MJ, Oh S. Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Heart Rhythm*. 1 avr 2017;14(4):501-7.
372. Carbone A, Bottino R, D'Andrea A, Russo V. Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Special Populations: Beyond the Clinical Trials. *Biomedicines*. 4 janv 2023;11(1):131.
373. Byon W, Sweeney K, Frost C, Boyd R. Population Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Exposure-Response Analyses of Apixaban in Subjects Treated for Venous Thromboembolism. *CPT Pharmacom & Syst Pharma*. mai 2017;6(5):340-9.
374. Chang M, Yu Z, Shenker A, Wang J, Pursley J, Byon W, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *The Journal of Clinical Pharmacology*. mai 2016;56(5):637-45.
375. Cirincione B, Kowalski K, Nielsen J, Roy A, Thanneer N, Byon W, et al. Population Pharmacokinetics of Apixaban in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CPT Pharmacom & Syst Pharma*. nov 2018;7(11):728-38.

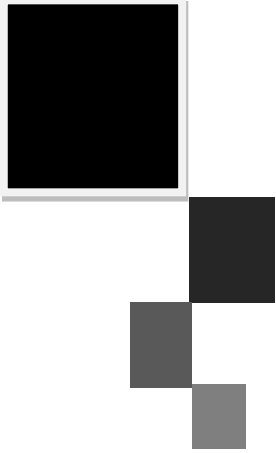
376. Badreldin H, Alghamdi J, Alshaya O, Alshehri A, Alreshoud L, R A, et al. Real-World Analysis of Potential Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions with Apixaban in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *International journal of general medicine*. 2020 Jul 22;13:419-427.
377. Frost C, Shenker A, Gandhi MD, Pursley J, Barrett YC, Wang J, et al. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):877-85.
378. Dalgaard, F, Mulder H, Wojdyla, DM. Patients with Atrial Fibrillation Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Oral Anticoagulants in the ARISTOTLE Trial. *Circulation*. 2020;141:10–20.
379. Suzuki S, Yamashita T, Kasai H, Otsuka T, Sagara K. An analysis on distribution and inter-relationships of biomarkers under rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation (CVI ARO 1). *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. août 2018;33(4):188-93.
380. Kawabata M, Goya M, Takahashi Y. Excessive Prolongation of Coagulation Time During Treatment With Direct Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation - ScienceDirect. Volume 35, Issue 6, June 2019, Pages 736-743.
381. Yuan Y, Li X, Qiu F. Activated Partial Thromboplastin Time or Prothrombin Time Prolongation During Rivaroxaban Administration: Clinical Risk Factors and Outcomes Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1 janv 2023;29:10760296231178546.
382. Reda S, Rudde E, Müller J, Hamedani NS, Oldenburg J, Pötzsch B, et al. Variation in Plasma Levels of Apixaban and Rivaroxaban in Clinical Routine Treatment of Venous Thromboembolism. *Life (Basel)*. 8 mai 2022;12(5):705.
383. Piriou V, Closon M, , Feugier P. Prise en charge en urgence d'un patient en ischémie aiguë des membres inférieurs. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-190-A-20, 2007.
384. Fukuda I, Hirayama A, Kawasugi K, Kobayashi T, Maeda H, Nakamura M, et al. Safety Profile and Effectiveness of Rivaroxaban for Patients With Venous Thromboembolism in Japan. Results From Post-Marketing Surveillance (XASSENT). *Circ J*. 25 août 2023;87(9):1175-84.
385. De Caterina R, Lip GYH. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight. a systematic literature review. *Clin Res Cardiol*. août 2017;106(8):565-72.
386. Kido K, Shimizu M, Shiga T, Hashiguchi M. Meta-Analysis Comparing Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Morbidly Obese Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 1 juill 2020;126:23-8.
387. Di Nisio M, Vedovati MC, Riera-Mestre A, Prins MH, Mueller K, Cohen AT, et al. Treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban in relation to body weight. A sub-analysis of the EINSTEIN DVT/PE studies. *Thromb Haemost*. 27 sept 2016;116(4):739-46.
388. Park I, Herity L, Patton S. Evaluating Appropriate Dosing of Direct Oral Anticoagulants in a Family Medicine Practice. 2016;3(1):8.
389. Rhee TM, Lee SR, Choi EK, Oh S, Lip GYH. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Volume 9. 1 June 2022.
390. Elenjickal EJ, Travlos CK, Marques P, Mavrakanas TA. Anticoagulation in Patients with Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*. November 30, 2023.

391. You RX, McNeil JJ, Farish SJ, O'Malley HM, Donnan GA. The influence of age on atrial fibrillation as a risk factor for stroke. *Clin Exp Neurol.* 1991;28:37-42.
392. Weinz C, Buetehorn U, Daehler HP, Kohlsdorfer C, Pleiss U, Sandmann S, et al. Pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--in rats and dogs. *Xenobiotica.* sept 2005;35(9):891-910.
393. Clark B. Biology of renal aging in humans. *Adv Ren Replace Ther.* janv 2000;7(1):11-21.
394. Ahuja T, Raco V, Bhardwaj S, Green D. To Measure or Not to Measure: Direct Oral Anticoagulant Laboratory Assay Monitoring in Clinical Practice. *Adv Hematol.* 22 févr 2023;2023:9511499.
395. Roşian AN, Roşian ŞH, Kiss B, Ştefan MG, Trifa AP, Ober CD, et al. Interindividual Variability of Apixaban Plasma Concentrations: Influence of Clinical and Genetic Factors in a Real-Life Cohort of Atrial Fibrillation Patients. *Genes.* 17 avr 2020;11(4):438.
396. Cosmi B, Salomone L, Cin M, Guazzaloca G, Legnani C. Observational Study of the Inter-Individual Variability of the Plasma Concentrations of Direct Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) and the Effect of rs4148738 Polymorphism of ABCB1. *Journal of Cardiology and Therapeutics.* 25 mars 2019;7:8-14.
397. Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanoce C, et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Thrombosis Research.* janv 2016;137:178-83.
398. Francart SJ, Hawes EM, Deal AM, Adcock DM, Gosselin R, Jeanneret C, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *Thromb Haemost.* juin 2014;111(6):1133-40.
399. Van der Linden L, Hias J, Vanassche T. The value and limitations of new oral anticoagulant plasma level assessments. *Eur Heart J Suppl.* 14 févr 2022;24(Suppl A):A32-41.
400. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of *ABCB 1* genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost.* févr 2017;15(2):273-83.
401. Toorop,. Inter- and intra-individual concentrations of direct oral anticoagulants: The KIDOAC study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 1 janv 2022;20(1):92-103.
402. Zhang R, Du J, Liu M. Variability and Clinical Characteristics of Anti-factor Xa Activity Treated with Rivaroxaban in Chinese Patients Aged ≥ 80 years: A Single-center Study. *Research square.* 10 Apr, 2023.
403. Lippi G, Favaloro E. Laboratory monitoring of direct oral anticoagulants (DOACs)—The perfect storm? *Annals of Translational Medicine.* 13 janv 2017;5.
404. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy.* févr 2017;37(2):236-48.
405. Samoř M, Bolek T, Stančíaková L. (PDF) Tailored Direct Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: The Future of Oral Anticoagulation? *Journal of clinical medicine.* October 2022. 11 (21):6369.
406. Sennesael AL, Panin N, Vancraeynest C, Pochet L, Spinewine A, Haufroid V, et al. Effect of ABCB1 genetic polymorphisms on the transport of rivaroxaban in HEK293 recombinant cell lines. *Sci Rep.* déc 2018;8(1):10514.

407. Königsbrügge O, Quehenberger P, Belik S, Weigel G, Seger C, Griesmacher A, et al. Anti-coagulation assessment with prothrombin time and anti-Xa assays in real-world patients on treatment with rivaroxaban. *Ann Hematol.* sept 2015;94(9):1463-71.
408. Adcock DM. Direct oral anticoagulants and APTT, PT results: The risk of normal results in patients on therapy 2018.
409. Camanho LEM, Santos GVD. Rivaroxaban: is it Really Need to Monitor its Anticoagulant Effect in Clinical Practice? *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 5 mars 2021;34(2):122-3.
410. A J Torriero A. Current Status and Limitation of Direct Oral Anticoagulants Testing. *IJBP.*2022. 25774360.
411. Lippi G, Favalaro EJ. Pearls and Pitfalls in the Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thieme E-Journals - Seminars in Thrombosis and Hemostasis-* 08 March 2024.
412. Ono R, Fukushima K, Yamazaki T, Takahashi H, Hori Y. The distribution of anti-factor Xa activity value, PT and APTT at peak and trough times in patients with direct anti-factor Xa inhibitors. *European Heart Journal.* 1 nov 2020;41(Supplement_2):ehaa946.3368.
413. Ofek F, Bar Chaim S, Kronenfeld N, Ziv-Baran T, Berkovitch M. International Normalized Ratio Is Significantly Elevated With Rivaroxaban and Apixaban Drug Therapies: A Retrospective Study. *Clinical Therapeutics.* mai 2017;39(5):1003-10.
414. Pollak PT, Mitchell LB. Monitoring Direct Oral Anticoagulants: Longing for the Days When We Were in Control? *Canadian Journal of Cardiology.* 1 juin 2019;35(6):694-8.
415. Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, Samama MM. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients: results of an in vitro study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* janv 2011;9(1):226-8.
416. Zhang H, Liu Z, Mu G, Wang Z, Zhou S, Xie Q, et al. Diagnostic performance of coagulation indices for direct oral anticoagulant concentration. *Thrombosis Research.* 1 nov 2020;195:171-9.
417. Molenaar PJ, Dinkelaar J, Leyte A. Measuring Rivaroxaban in a clinical laboratory setting, using common coagulation assays, Xa inhibition and thrombin generation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 1 janv 2012.
418. Górczyk T. Measurement of apixaban concentrations in real-world clinical and laboratory settings: the first Polish experience. *POLISH ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE.*
419. Skeppholm M, Al-Aieshy F, Berndtsson M, Al-Khalili F, Rönquist-Nii Y, Söderblom L, et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor apixaban treatment in patients with atrial fibrillation. *Thrombosis Research.* 1 juill 2015;136(1):148-53.
420. Perifanis V, Neokleous N, Tsakiris DA. Update on laboratory testing and hemostasis assessment in patients receiving direct oral anticoagulants (DOACs). *Thrombosis Update.* déc 2021;5:100084.
421. Osanai H, Ajioka M, Masutomi T, Kuwayama T, Ishihama S, Sakamoto Y, et al. Measurement of Anti-Factor Xa Activity in Patients on Apixaban for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2015;79(12):2584-90.
422. Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Quenet S, Horellou MH, Laporte S, et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost.* févr 2014;111(2):240-8.

423. Barrett YC, Wang Z, Knabb RM. A novel prothrombin time assay for assessing the anticoagulant activity of oral factor Xa inhibitors. *Clin Appl Thromb Hemost.* sept 2013;19(5):522-8.
424. ten Cate H, Henskens YM, Lancé MD. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag.* 13 déc 2017;13:457-67.
425. Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 1 janv 2015.
426. Beyer-Westendorf J, Köhler C. Direct Oral Anticoagulants: Laboratory Challenges and Antidotes. *Hamostaseologie.* févr 2023;43(01):037-43.
427. Liu Z, Zhang H, Xie Q, Mu G, Zhou S, Wang Z, et al. Different Coagulation Indicators in Predicting Clinical Outcomes for Patients With Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Therapeutics.* oct 2020;42(10):2066-2081.e9.
428. Woodruff AE, Wovkulich MM, Mogle BT, Hassan AK. Association between prothrombin time and bleeding in hospitalized patients receiving rivaroxaban. *Am J Health Syst Pharm.* 15 nov 2018;75(22):1783-9.
429. Ji Q, Xu Q, Wang Z, Li X, Lv Q. Association between activated partial thromboplastin time, age and bleeding events in NVAf patients receiving dabigatran. *Eur J Clin Pharmacol.* mars 2019;75(3):321-8.
430. Nakano Y, Kondo T, Osanai H, Murase Y, Nakashima Y, Asano H, et al. Clinical usefulness of measuring prothrombin time and soluble fibrin levels in Japanese patients with atrial fibrillation receiving rivaroxaban. *Journal of Cardiology.* 1 mars 2015;65(3):185-90.
431. Tripodi A. The laboratory and the direct oral anticoagulants. *Blood.* 16 mai 2013;121(20):4032-5.
432. Girgis IG, Patel MR, Peters GR, Moore KT, Mahaffey KW, Nessel CC, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: Results from ROCKET AF. *The Journal of Clinical Pharmacology.* août 2014;54(8):917-27.
433. Chan NC, Coppens M, Hirsh J, Ginsberg JS, Weitz JI, Vanassche T, et al. Real-world variability in dabigatran levels in patients with atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* mars 2015;13(3):353-9.
434. Gong IY, Kim RB. Importance of Pharmacokinetic Profile and Variability as Determinants of Dose and Response to Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban. *Canadian Journal of Cardiology.* juill 2013;29(7):S24-33.
435. Gulpen AJW, ten Cate H, Henskens YMC, van Oerle R, Wetzels R, Schalla S, et al. The daily practice of direct oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation; an observational cohort study. *PLoS One.* 6 juin 2019;14(6):e0217302.
436. Hellwig. *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions With New Oral Anticoagulants: What Do They Mean for Patients With Atrial Fibrillation?* - Thaddaus Hellwig, Michael Gulseth, 2013
437. Streichert T, Wiesen MHJ, Blaich C. Paramagnetic micro-particles as a tool for rapid quantification of apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban in human plasma by UHPLC-MS/MS. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* January 2017;55(9) DOI:10.1515/cclm-2016-0888.

438. Rathbun S, Tafur A, Grant R, Esmon N, Mauer K, Marlar RA. Comparison of Methods to Determine Rivaroxaban anti-factor Xa activity. *Thrombosis Research*. févr 2015;135(2):394-7.
439. Mani H, Rohde G, Stratmann G, Hesse C, Herth N, Schwers S, et al. Accurate determination of rivaroxaban levels requires different calibrator sets but not addition of antithrombin. *Thromb Haemost*. 2012;108(07):191-8.
440. Bardy G, Fischer F, Appert A, Baldin B, Stève M, Spreux A, et al. Is anti-factor Xa chromogenic assay for Rivaroxaban appropriate in clinical practice? Advantages and comparative drawbacks. *Thrombosis Research*. août 2015;136(2):396-401.
441. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests. *Thrombosis Research*. avr 2012;129(4):492-8.
442. Amiral J, Dunois C, Amiral C. Anti-Xa bioassays for the laboratory measurement of direct Factor Xa inhibitors in plasma, in selected patients. *ScienceDirect*. Volume 55, Issue 2, October 2016, Pages 249-261.



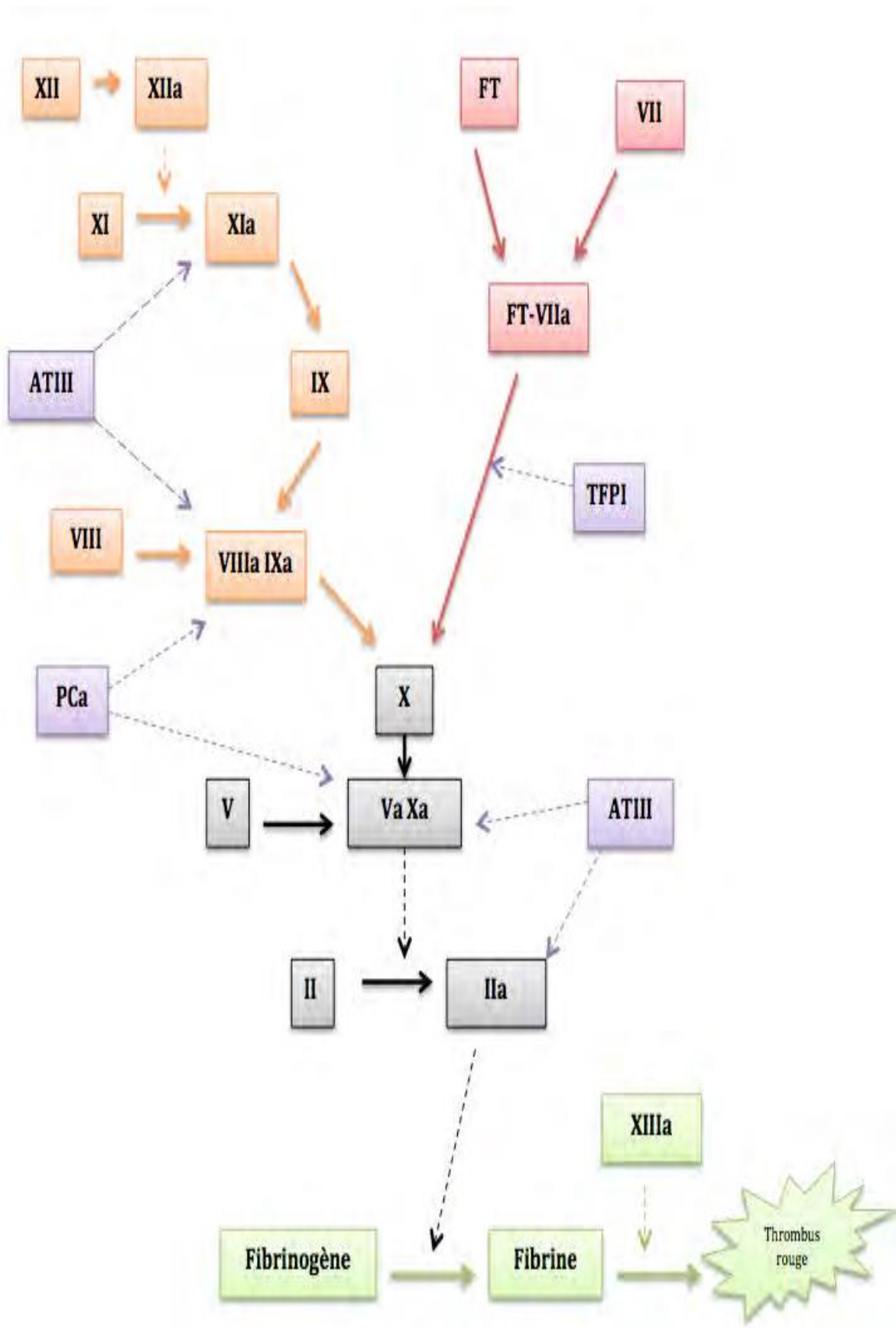
Annexes

**Titre : Impact du suivi biologique sur l'optimisation
du traitement par les Anticoagulants Oraux Directs**

Présentée par : M^{me} BOUNAAS Sarra

Annexes

Annexe 1 : Schématisation de la coagulation et de sa régulation



Annexes

Annexe 2 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des anticoagulants oraux

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Bioavailability	3 to 7%	50%	62% ⁵¹	66% without food. Almost 100% with food
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/renal of absorbed dose (if normal renal function; see also 'Patients with chronic kidney disease' section) ^a	20%/80%	73%/27% ⁵²⁻⁵⁵	50%/50% ^{36,51,56}	65%/35%
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes (elimination, moderate contribution) ⁵⁷	Minimal (<4% of elimination)	Yes (elimination, moderate contribution)
Absorption with food	No effect	No effect	6-22% more; minimal effect on exposure ⁵⁸	+39% more ⁵⁹
Intake with food recommended?	No	No	No	Mandatory
Absorption with H2B/PPI	- 12 to 30% (not clinically relevant) ⁶⁰⁻⁶²	No effect ⁶³	No effect	No effect ^{59,64}
Asian ethnicity	+25% ⁶²	No effect	No effect ⁵⁸	No effect
GI tolerability	Dyspepsia 5 to 10%	No problem	No problem	No problem
Elimination half-life	12 to 17 h ⁶¹	12 h	10-14 h ^{51,65}	5-9 h (young) 11-13 h (elderly)

H2B, H2-blocker; PPI, proton pump inhibitor; GI, Gastrointestinal.
^aFor clarity, data are presented as single values, which are the mid-point of ranges as determined in different studies.

Annexes

ANNEXE 3 : Score de Wells

Variables prédictives	Points
Antécédents	
Thrombose veineuse ou embolie pulmonaire	+1,5
Chirurgie ou immobilisation pour fracture dans le mois	+1,5
Cancer évolutif ou en rémission depuis moins de 6 mois	+1
Symptômes et signes cliniques	
Signe de thrombose veineuse profonde	+3
Hémoptysie	+1
Fréquence cardiaque > 100 battements par minute	1,5
Diagnostic alternatif	
Absence ou moins probable qu'une embolie pulmonaire	+3
<p>Pour un patient donné, le score permettant l'estimation de la probabilité clinique est obtenu en additionnant les points correspondants à chaque variable.</p> <p>La probabilité clinique est faible si le score est inférieur à 2.</p> <p>Elle est intermédiaire si le score est compris entre 2 et 6 inclus.</p> <p>Elle est forte si le score est supérieur ou égal à 7.</p> <p>Une embolie est « improbable » si le score est inférieur ou égal à 4.</p> <p>Une embolie est « probable » si le score est supérieur ou égal à 5.</p>	

Annexes

Annexe 4 : Indications et contre-indications pour la prescription des AOD en Fibrillation atriale

Pathologies/ conditions	Eligibilité pour un traitement par AOD
Prothèse valvulaire mécaniques	Contre indiqué
Sténose mitrale modérée à sévère (habituellement d'origine rhumatismale)	Contre indiqué
Autres cardiopathies valvulaires natives mineurs à modéré (Ex: sténose ou régurgitation aortique mineur à modérée) Régurgitation mitral dégénérative	Inclus dans les essais cliniques des AOD
Sténose aortique sévère	Données limitées
Prothèse valvulaire biologique (après 3 mois postopératoire)	Non conseillé en cas de sténose mitrale rhumatismale Acceptable en cas de régurgitation mitral dégénérative ou en position aortique
Réparation valvulaire mitrale (après 3 mois postopératoire)	Quelques patients inclus dans certains essais cliniques
Implantation transcathéter de valve aortique (TAVI) Valvuloplasie aortique transluminal percutanée (PTAV)	Pas encore de données prospectives Possible nécessité d'une combinaison avec simple ou double traitement antiplaquettaire
Cardiomyopathie hypertrophique	Peu de données, mais patients sont éligible pour les AOD

Annexes

Annexe 5 : recommandations ESC 2016 pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation avec un score CHA₂DS₂-VASc de 1

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
Un traitement anticoagulant oral en prévention des complications thromboemboliques devrait être considéré chez les hommes atteints de FA avec un score de CHA₂DS₂-VASc de 1 selon les caractéristiques individuelles et les préférences du patient.	IIa	B
Un traitement anticoagulant oral en prévention des complications thromboemboliques devrait être considéré chez les femmes atteintes de FA avec un score de CHA₂DS₂-VASc de 2 selon les caractéristiques individuelles et les préférences de la patiente.	IIa	B
Pour les hommes ou les femmes atteintes de FA sans facteur de risque thromboembolique additionnel. Un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire n'est pas recommandé pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux.	III	B

Annexes

Annexe 6 : AOD et doses approuvées (AMM de la FDA et ERMA) pour toutes les indications selon les SmPc

Indications	Rivaroxaban		Dabigatran		Apixaban		Edoxaban	
Posologies	Dose standard	Commentaires / réduction de dose	Dose standard	Commentaires / réduction de dose	Dose standard	Commentaires / réduction de dose	Dose standard	Commentaires / réduction de dose
Prévention de l'AVC ¹ et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire Non valvulaire (FANV)*	1 X 20 mg /jr	1 X 15 mg/ jr Situations à risque	2 x 150 mg /jr	2 X 110 mg /jr Pas de critères de réduction de dose prédéfini ^a	2X 5 mg/jr	2X 2.5/jr ^b	1X 60mg/jr	1X 30mg/jr
Durée du traitement	Traitement au long cours							
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP)	thérapie initiale (pendant 21jr)	15 mg/jr si le risque d'hémorragie emporte sur le risque de récurrence	2 x 150 mg /jr	Pas de critères de réduction de dose prédéfinis ^a	thérapie initiale (pendant 7jr)	Pas de critères de réduction de dose prédéfinis	Thérapie initiale parentérale Pendant 5jr	
	2 X 15mg/jr				2X 10 mg/jr		1X 60mg/jr	1X 30mg/jr
	Traitement de relai (à partir de jr 22)				Traitement de relai (à partir de jr 8)			
	1X 20 mg/jr				2X 5 mg/jr			
Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à long terme (Ex : après 6 mois)	1 X 10 mg/jr	1 X20 mg/jr chez patients à haut risque de récurrence	2 x 150 mg /jr	Pas de critères de réduction de dose prédéfinis ^a	2X 2.5mg/jr	A l'issue de 6 mois de traitement	1X 60mg/jr	1X 30mg/jr
Durée traitement	Au moins 3 mois. Durée de traitement individualisé selon le bénéfice/risque.							
Prévention des ETEV chez des adultes Bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la Hanche (PTH)ou du genou (PTG)	1X 10mg/jr 1 ^{ère} prise 6-10 h après la fin de l'intervention		2X75 mg/jr -1 ^{ère} prise 6-10h après la fin de l'intervention	1X 75mg/jr A envisager si IR modérée et association au vérapamil	2X 2.5mg/jr 1 ^{ère} prise 12-24 h après la fin de l'intervention	Aucune adaptation posologique n'est à effectuée		
Durée du traitement	PTH :5 semaines, PTG : 2semaines		PTH : 28-35jours, PTG :10 jours		PTH :32-38 jours, 10-14jours			
Prévention de l'AVC ¹ en post-PCI avec pose de Stent (Avec une FA concomitante)	1 X15mg/jr (+ clopidogrel)	Réduction de dose à 1X 10 mg Si CICr 30-49 ml/min	2 X 150 mg	2 X 110 mg En association avec le Clopidogrel ou Ticagrelor	A déterminer (résultats des essais AUGUSTUS en attente)			
Prévention des évènements athérothrombotiques chez des patients adultes en post- SCA ¹ (sans une FA)	2X 2,5 mg/jr Durée déterminée au cas par cas	en association avec de l'AAS ¹ seul ou avec de l'AAS plus du Clopidogrel ou de la Ticlopidine						
Prévention des évènements athérothrombotiques chez des patients adultes avec des maladies coronariennes artérielles (CAD) ¹ (sans une FA) ^c	2X 2.5 mg/jr Durée déterminée au cas par cas	En association avec l'AAS						
A noter	Prise pendant les repas		-Pas d'ouverture des gélules - Prise indépendante des repas					

Annexes

Annexe 7: données pharmacocinétiques des AOD dans les populations particulières

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Insuffisance rénale			
CICr normale (CICr ≥ 80 mL/min)	$t_{1/2_{\text{obs}}}$ 13,4h (11,0-21,6)		
Légère (50 ≤ CICr < 80 mL/min)	$t_{1/2_{\text{obs}}}$ 15,3h (11,7-34,1)	ASC + 40 %	ASC + 16 %
Modérée (30 ≤ CICr < 50 mL/min)	ASC + 80-130 % $t_{1/2_{\text{obs}}}$ 18,4h (13,3-23,0)	ASC + 50 %	ASC + 29 %
Sévère (15 ≤ CICr < 30 mL/min)	ASC + 500 % $t_{1/2_{\text{obs}}}$ 27,2h (21,6-35,0)	ASC + 60 %	ASC + 44 %
Sujets âgés (≥ 75-80 ans)			
ASC	ASC + 40-60 %	ASC + 50 %	ASC + 32 %
Cmax	C max + 25 %		Pas d'augmentation Cmax
Cmin	C min + 31 %		
Insuffisance hépatique			
Légère (stade A de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé	ASC + 20 %	Prudence
Modérée (stade B de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé	ASC + 130 %	Prudence
Sévère (stade C du Child et Pugh)	Contre-indiqué	Contre-indiqué si coagulopathie associée, y compris Child B et C	Non recommandé sauf si coagulopathie : contre-indiqué
Poids extrêmes			
> 100-120 kg	Cmin - 20 %	Incidence mineure	ASC - 30 %
< 50 kg	Augmentation ASC		ASC + 30 %
Femmes			
	Augmentation	Augmentation mineure	Augmentation mineure
ASC	ASC + 40-50 %		ASC + 18 %
Cmin	Cmin + 30-50 %		

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique.

* Voir les modalités d'ajustement posologique, de surveillance ou de contre-indication dans les RCP car elles ne s'appliquent pas toujours à tous les dosages, ni à toutes les indications, et peuvent s'appliquer uniquement à certaines situations ou catégories de patients.

Annexes

Annexe 8 : populations particulières des AOD et conduite à tenir recommandés

Populations particulières		Dabigatran		Rivaroxaban			Apixaban	
		ETEVI	FR	ETEVI	FR	TVP/EP	ETEVI	FR
Insuffisance rénale OCr (Cockcroft) en mL/min	OCr < 15	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé
	15 < OCr < 30	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Prudence	Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ posologie > J21 si besoin	Prudence	Prudence ↘ posologie
	30 < OCr < 50	Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ posologie si besoin		Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ posologie > J21 si besoin		
	Cr _{créatinique} ≥ 133 uM/L + ≥ 80 ans ou ≤ 60 kg							Prudence ↘ posologie
Atteinte hépatique (AH)	IH ou MH	Contre Indiqué	Contre Indiqué					
	AT + coagulopathie et RSCS			Contre Indiqué	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Contre Indiqué
	ASAT/ALAT > 2 x LSN	Déconseillé	Déconseillé				Prudence	Prudence
	IH sévère						Déconseillé	Déconseillé
	IH légère/modérée						Prudence	Prudence
Personnes âgées	Entre 75 et 80 ans	Prudence ↘ posologie	Prudence ↘ posologie si besoin	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence si + AAS	Prudence si + AAS
	> 80 ans		Prudence ↘ posologie	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence si + aspirine	Prudence si + aspirine
	≥ 80 ans + Cr _{créatinique} ≥ 133 uM/L							Prudence ↘ posologie
Poids	< 50 kg	Prudence	Prudence					
	≤ 60 kg + Cr _{créatinique} ≥ 133 uM/L							Prudence ↘ posologie
	> 110 kg	Prudence						
Gastrite, oesophagite, reflux gastro-intestinal		Prudence	Prudence ↘ posologie si besoin					

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique
 AAS : Acide acétylsalicylique ; AH : Atteinte hépatique ; OCr : Clairance de la créatinine ; Cr_{créatinique} : Créatinine sérique ; IH : Insuffisance hépatique ;
 LSN : Limite supérieure de la normale ; MH : Maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie ; RSCS : Risque de saignement
 cliniquement significatif.

Annexes

Annexe 9 : Les adaptations posologiques des AOD chez la population à risque

FANA TVP/EP	Rivaroxaban		Dabigatran ^b	Apixaban
Critères d' adaptation posologiques	insuffisance rénale modérée à sévère (ClCr 15-49 ml/min):	FANV : 15 mg/jour en une seule prise TVP/EP : 15 mg x 2/jour pendant 3 semaines puis 15 mg / jour en une seule prise.	110 mg 2x / j : - âge ≥ 80 ans - traitement concomitant par vérapamil	FANV : 2X 2.5mg/jour Chez les patients présentant au moins 2 des caractéristiques suivantes ^a : - poids ≤ 60 kg - âge ≥80 ans - créatinine sérique ≥133 mmol / (1,5 mg / dL) [ou si CrCl 15–29 mL / min]
	si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidence sous forme d'EP et de TVP	une diminution de la dose à 15 mg/jour en une seule prise doit être envisagée ^a	Diminution de dose choisie après évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement, pour les groupes de patients suivants : - âge de 75 à 80 ans - IR modérée (ClCr 30-50 mL/min) - avec gastrite, œsophagite ou RGO (risque élevé de saignement GI) - autres patients présentant un risque augmenté de saignement	
	pas d'ajustement selon : - personnes âgés - poids - IR légère		Pas d'ajustement selon : - poids - IR légère - traitement concomitant par amiodarone ou quinidine	

a : SmPC

b : dans le traitement des TVP et EP, le dabigatran nécessite une anticoagulation initiale par voie parentérale pendant au moins 5 jours selon SmPc [Steffel 2018]

Annexes

Annexe 10 : Interactions médicamenteuses des AOD

	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Amiodarone	Compétition P-gp	RSC + 60 % ETEN; réduire posologie		Rugmentation mineure RSC
Dronédarone	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	RSC + 70 à 140 %	Données limitées	
Digoxine	Compétition P-gp	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Quinidine	Compétition P-gp	RSC + 50 % ETEN; réduire posologie		Rugmentation mineure RSC
Vérapamil	Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)	RSC + 20 à 150 % ETEN + FA; réduire posologie et prendre simultanément		Rugmentation mineure RSC
AINS en traitement prolongé		Risque hémorragique + 50 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Aspirine		Risque hémorragique + 12 à 24 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Clopidogrel		RSC + 30 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Prasugrel			Pas de donnée	
Ticagrelor		RSC + 46 à 56 %	Pas de donnée	
Héparines de Bas Poids Moléculaire		Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Héparine non fractionnée		Risque hémorragique augmenté ⁽¹⁾	Risque hémorragique augmenté ⁽¹⁾	Risque hémorragique augmenté ⁽¹⁾
Diltiazem	Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)			Rugmentation mineure RSC
Atorvastatine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		Pas d'effet	
Carbamazépine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	RSC diminuée	RSC diminuée	RSC diminuée
Phénytoïne	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	RSC diminuée	RSC diminuée	RSC diminuée

Annexes

Annexe 10: Interaction médicamenteuse des AOD (suite)

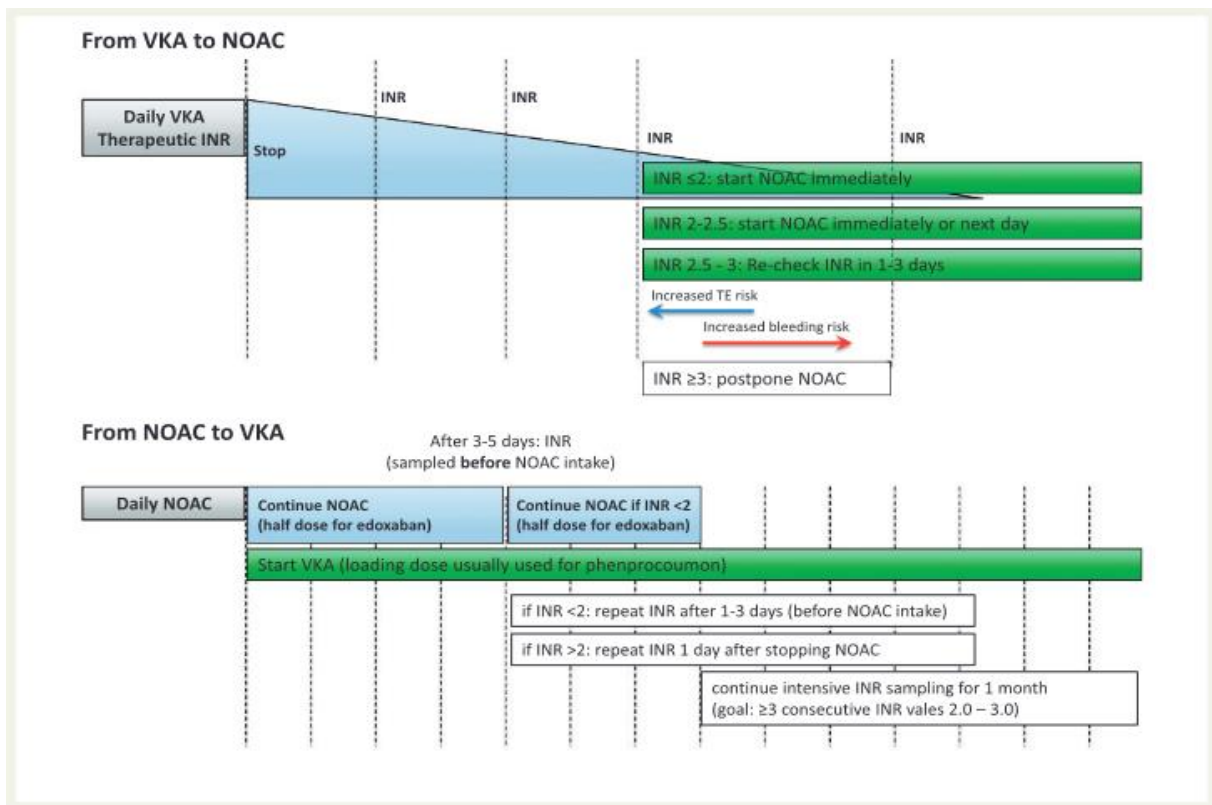
	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Inhibiteurs de la protéase	Incidence sur P-gp et inhibition CYP3A4	Pas de donnée	RSC + 150 %	RSC + 100 %
Clarithromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	RSC + 20 %	RSC + 50 % cliniquement non pertinent	
Erithromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		RSC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

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique

II) Sauf dans le cas d'un relais de traitement pour ou à partir d'AOD ou lorsque l'HTF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central.

Annexes

Annexe 11 : Perturbation INR lors du relai AVK vers AOD et vice versa, EHRA2016



Annexe 12 : score HEMORR2HAGES de risque hémorragique

HEMORR2HAGES	
Maladies hépatiques ou rénales	1
Alcoolisme	1
Affections malignes	1
Age (> 75 ans)	1
Thrombopénie	1
Risque de transformation hémorragique	2
Hypertension non contrôlée	1
Anémie	1
Facteur génétique (CYP 2C9)	1
Excessive fall risk or neuro-psychiatric disease	1
AVC	1

Annexes

Tableau 13 : Score ATRIA

Caractéristique	Point
Anémie	3
Age >75 ans	2
Insuffisance rénale sévère	3
Antécédent hémorragique	1
Hypertension artérielle	1

Annexe 14 : score CHADS2

	Conditions	Points
C	FEVG < 35% et/ou une insuffisance cardiaque	1
H	Hypertension artérielle	1
A	Age > 75 ans	1
D	Diabète	1
S	Antécédent AVC ou AIT ou Embolie périphérique	2

Annexes

Annexe 15 : Gestions des AOD en cas d'hémorragie chez les patients sous AOD, EHRA2018

		Rivaroxaban	Dabigatran	
Saignements mineurs	Les Mesures générales	Déterminer le type et la gravité de l'hémorragie Renseignez-vous sur la dernière prise, la posologie Prise de sang : Créatininémie (clérence), ASAT, ALAT, NFS (Hb,Plq, GB)		
Saignement majeur non fatal (autres hémorragies grave selon la définition HAS 2008)		Revoir les traitements concomitants (AAS, antiagrégants plaquettaires) Rechercher des contre-indications à l'AOD (ex : Clcr ≤ 30ml/min ou interaction médicamenteuse) Discuter : Retarder ou suspendre la prochaine prise et Ré-évaluation du traitement		
		Bilan d'hémostase de routine	TP	TCA, TT
		Dosage de l'AOD si disponible	Activité anti-Xa	TC II
		<ul style="list-style-type: none"> • Gestes hémostatiques locales • compensation liquidienne • Transfusion de CGR, si nécessaire • Substitution plaquettaire (en cas de thrombocytopenie $\leq 60 \times 10^9/L$ ou de thrombopathie) • Plasma frais congelé (PFC) non comme agent de réversion (comme expansif plasmatique) • L'acide tranexamique peut être considéré comme adjuvant (1 g IV, répété toutes les 6 h, si nécessaire) • La desmopressine peut être envisagée dans des cas particuliers tels que la coagulopathie ou la thrombopathie; 0,3 mg / kg IV perfusion (dose maximale 20 mg) 		
	Estimer la normalisation des taux plasmatiques :	<ul style="list-style-type: none"> • Normalisation des taux plasmatiques : 12–24 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Fonction rénale normale: 12–24 h • CrCl 50–80 mL / min: 24–36 h • CrCl 30–50 mL / min: 36–48 h • CrCl <30 ml / min:> 48 h • Maintenir la diurèse • Envisagez l'idarucizuma (voir ci-dessous) 	
Saignement majeur fatal	Inversion directe : Antidote spécifique	Tout ce qui précède		
		<ul style="list-style-type: none"> • Andexanet alpha (si disponible et approuvé) • Bolus sur 15 à 30 minutes, suivi d'une perfusion de 2 h • Rivaroxaban (dernière prise > 7 h: 400 mg bolus, 480 mg perfusion à 4 mg / min) • Rivaroxaban (dernière prise <7 h avant ou inconnue) 800 mg bolus, Perfusion de 960 mg à 8 mg / min 	<ul style="list-style-type: none"> • idarucizumab 5 g IV. en deux doses de 2,5 g i.v. pas plus de 15 min d'intervalle 	

Annexes

	Traitements alternatifs		<ul style="list-style-type: none">• Concentré de complexe prothrombinique (CCP) :50 UI /kg (avec 25UI/ kg supplémentaires si nécessaire)• PCC activé : 50 U / kg; max 200 U / kg / jour): pas de données fiables sur les avantages supplémentaires par rapport au PCC. Peut être considéré avant CCP, si disponible
--	-------------------------	--	--

Annexes

Annexe 16 : Indication des tests d'hémostase pour les anticoagulants oraux directs selon le niveau de preuve pour les situations non urgentes

Indication	Rationale	Practical consideration	Source of information
Non-urgent situations			
Advanced age	Increased rate of bleeding events with age and increased susceptibility of bleeding events with DOAC accumulation	If done, plasma DOAC concentrations should be measured at trough, just before the next pill or capsule intake after 5 or more intakes to ensure the DOAC has reached its steady state. Plasma DOAC concentration should be in the range of concentrations observed in other populations	Post hoc analyses of safety outcome from phase 3 clinical trials and post-marketing observational studies. <i>NB: Data are lacking to show the benefit of adjusting the dose based on individual pharmacokinetic (PK) evaluation, but these data suggest that the optimal drug level varies with age</i>
Severe renal failure and dialysis dependence	Increased levels of DOAC reflected by increased C_{MAX} and AUC, especially for dabigatran, rivaroxaban and edoxaban. Apixaban seems less affected based on PK studies. Bleeding risk and bleeding-related death were increased significantly in these population compared with warfarin <i>NB: AHA, ACC, HRS and EHRA guidelines all refrained from supporting use of dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in patients with chronic kidney disease (CKD) or on dialysis. Only warfarin and apixaban seems to be safer in these populations</i>	If done, plasma DOAC concentrations should be measured at trough, just before the next pill or capsule intake after 5 or more intakes to ensure the DOAC has reached its steady state. Plasma DOAC concentration should be in the range of concentrations observed in other populations	Post hoc analyses from phase 3 clinical trials and post-marketing observational studies <i>NB: Data are lacking to show the benefit of adjusting the dose based on individual PK evaluation, but these data suggest that the optimal drug level varies with renal function</i>
Prior interventions with high bleeding risk	To be on the safe side, intervention categorized as being at high bleeding risk should be done in patients with no or undetectable DOAC concentration. Using the PK approach would not ensure all patients will have cleared completely the DOAC as many variables could interfere with the elimination of DOACs. As some of the factors used to set up the PK approach also rely on surrogate biomarkers (e.g., serum creatinine or liver function), the most obvious and rationale solution could be the measurement of DOAC concentrations	Plasma DOAC concentration should be measured within a few hours before the intervention and planned surgical intervention should proceed when the level is considered low enough. Plasma DOAC concentration should be in the range of concentrations observed in other populations	Post-marketing observational studies <i>NB: there are currently no prospectively validated data with hard clinical endpoints on cut-off values of any coagulation test to guide the timing of elective or urgent surgery</i>

(Continued)

Annexes

Annexe 16 : Indication du test des anticoagulants oraux directs selon le niveau de preuve pour les situations non urgentes (suite)

Indication	Rationale	Practical consideration	Source of information
Non-urgent situations			
Body mass index (BMI above) 40 kg/m ²	For patient with BMI above 40 kg/m ² , if a DOAC is chosen, obtaining a peak and trough DOAC concentration estimate after at least 5 doses may be of interest to ensure the plasma concentrations are roughly within the range published for other patients <i>NB: It remains unclear whether adequate DOAC concentrations are achieved to be clinically effective. The majority of post hoc analyses showed reassuring data for patients up to 40 kg/m² but further data are needed in extreme obese</i>	If done, plasma DOAC concentrations should be measured at trough, just before the next pill or capsule intake and at peak after 5 or more intakes to ensure the DOAC has reached its steady state. Plasma DOAC concentration should be in the range of concentrations observed in other populations.	PK studies and expert opinion
Drug interactions	Numerous drug interactions have been described and investigated by the manufacturers, sometimes requiring dose adaptations. However, unknown drug interactions as well as multiple drug interactions may interfere with drug levels to a degree, which may have a clinical relevance. Evaluating DOAC levels in these conditions may identify drug accumulation or clearance	If done, plasma DOAC concentrations should be measured at trough, just before the next pill or capsule intake after 5 or more intakes to ensure the DOAC has reached its steady state. Plasma DOAC concentration should be in the range of concentrations observed in other populations	PK studies, case reports and post-marketing observational studies

Indication	Rationale	Practical recommendation	Source of information
Urgent situations			
Acute bleeding and determination of appropriate reversal strategies	Measuring the anticoagulant effects or plasma drug levels of DOAC can help determine their contribution to bleeding or to determine when it is safe to perform an urgent or unplanned intervention. Assessing potential rebound effect after administration of reversal agents <i>NB: Delaying antidote administration until coagulation test results are available may be detrimental in DOAC-treated patients with life-threatening bleeding, such as intracranial bleeding or in those requiring emergency surgery for life-threatening conditions such as a ruptured aortic aneurysm</i>	Measurement of plasma DOAC concentration should be done as soon as possible <i>NB: Recommendations for antidote administration are based on plasma DOAC concentrations. In patients with serious bleeding, a DOAC concentration > 50 ng/mL is considered sufficiently high to warrant antidote administration, whereas in those requiring an urgent intervention associated with a high risk of bleeding, antidote administration should be considered if the DOAC concentration exceeds 30 ng/mL</i>	Case series and expert opinions. Post hoc analyses from phase 3 clinical trials and case series

Annexes

Annexe 17 : Synthèse des recommandations GEHT pour les conditions pré-analytique en Hémostase (mise à jour 2018)

Recommandations pré-analytiques en hémostase - GEHT Révision partielle octobre 2015 (mise à jour décembre 2018)			
Paramètres	Recommandé	Acceptable	Non conforme
Tube	<p>Tube sous "vide", stérile</p> <p>Tube citrate : PET étanche, polypropylène</p> <p>Volume d'air résiduel ≤ 20%</p> <p>Respect strict des dates de péremption</p>	Verre siliconé	<p>Autres</p> <p>Volume résiduel d'air >20% (pour la</p>
Anticoagulant	<p>CTAD : dont citrate 3,2%</p> <p>Le GEHT recommande une concentration de citrate unique pour un LBM compte tenu des possibles variations des valeurs de référence des tests globaux en particulier (TQ/TCA).</p>	Citrate 3,8%	Autres
pH plasma anticoagulé	7,3 à 7,45		<7,3 ou >7,45
Hématocrite	0,20 (20%) à 0,55 (55%)	<p>1/ Si >0,55 (55%): le GEHT recommande au minimum une information aux prescripteurs. La correction du volume de citrate au niveau du tube est laissée à l'appréciation de chaque LBM</p> <p>2/ Si <0,20 (20%) en accord avec les recommandations documentées du CLSI (5ème édition), un ajustement du volume de citrate est possible (appréciation LBM). Cependant les examens d'hémostase peuvent être réalisés sans correction du volume d'anticoagulant.</p>	<p>>0,55 (55%): résultat rendu sans information au prescripteur</p> <p><0,20 (20%) : pas d'ajustement recommandé du volume de citrate, résultat rendu sans information au prescripteur</p>

Annexes

Calibre de l'aiguille	19 à 22 gauge	23 gauge : veines difficiles, pédiatrie, gériatrie, oncologie, ...	>25 gauge
Matériel de prélèvement	Polymère inerte, matériel stérile, apyrogène Utilisation d'unités à ailettes (épicraniennes) autorisée en particulier en cas de veines difficiles, en pédiatrie, gériatrie, oncologie, ...		
Garrot	<1min Peu serré	Entre 1 à 3min	>3min Trop serré
Site de ponction	Veineux	Prélèvement sur cathéter : après rejet d'un volume de sang qui tient compte de l'espace mort que représente le cathéter (environ 5 à 10ml)	Autres
Place du tube	2ème tube après un tube de "purge" (neutre sans additif) ou un tube sec (sans activateur de l'hémostase) ou après des hémocultures Lors des prélèvements avec une aiguille épicranienne, le tube de purge est recommandé.	1er tube, si ponction veineuse franche et si le bilan ne comporte que des tests courants de coagulation (TQ en particulier) non affectés par l'activation endothéliale En cas de prélèvement avec aiguille épicranienne, à défaut d'un tube de purge, il est recommandé de s'assurer obligatoirement du volume de remplissage acceptable (volume mort de la tubulure < 10% du volume final du tube)	après tube sec avec activateur ou anticoagulant autre que citrate

Annexes

Recommandations pré-analytiques en hémostase - GEHT Révision partielle octobre 2015
(mise à jour décembre 2018)

Paramètres	Recommandé	Acceptable	Non conforme
Remplissage	≥ 90%	≥ 80%	< 80%
Homogénéisation du tube après le prélèvement	Dès la fin du remplissage du tube, par retournements lents et complets		Homogénéisation du tube par retournements non réalisée ou décalée par rapport à la fin du prélèvement.
Transport sang total	Non réfrigéré 15 à 25°C	Pour les températures intermédiaires le GEHT n'émet pas de recommandations, mais préconise d'associer lors de la maîtrise des risques la température ET la durée du transport.	Réfrigéré (2 à 8°C) Glace >37 °C
<p>Le transport par pneumatique fait l'objet de recommandations spécifiques pour la qualification, basées sur la longueur, la vitesse moyenne, les accélérations et décélérations, les forces appliquées à l'échantillon, la température... L'argumentaire est disponible ici (http://site.geht.org/wp-content/uploads/2016/12/Reco_Transport_pneumatique.pdf).</p>			

Annexes

Recommandations pré-analytiques en hémostase - GEHT Révision partielle octobre 2015 (mise à jour décembre 2018)			
Paramètres	Recommandé	Acceptable	Non conforme
Congélation	Rapide à au moins -70°C	Rapide à au moins -20°C	Autres
Conservation des échantillons congelés	Au moins -70°C Tube non mouillable avec bouchon à vis	Au moins -20°C (<15 jours)	< -20°C
	Données complémentaires concernant les délais de conservation avant réalisation :		
Transport d'échantillon congelé	Carboglace. Il est recommandé de s'assurer de la conformité du transport et du matériel à la réception.	Glace ou accumulateur de froid (plaque eutectique). Il est recommandé de s'assurer de la conformité du transport et du matériel à la réception.	Température ambiante, fraîche ou réfrigérée
Décongélation	Rapide à 37°C au bain-marie avec une immersion complète de l'aliquote et un temps de décongélation adapté au volume de plasma de l'aliquote		Température ambiante Etuve, Micro-ondes > 39°C

Annexes

Annexe 18 : Caractéristiques des tests de coagulation pour l'estimation des concentrations plasmatiques des anticoagulants oraux directs

Drugs	Laboratory tests	Utility/interpretation	Availability	Dependence of the reagent
Dabigatran	APTT*	Interpretation: Normal APTT excludes above on-therapy dabigatran levels but does not exclude the presence of dabigatran in the on-therapy range	24/7, all laboratories	Yes
	TT	Interpretation: Normal TT excludes the presence of dabigatran. A prolonged TT could suggest either the presence of clinically relevant or trivial levels of dabigatran.	24/7, all laboratories	Yes
	dTT	Interpretation: Based on plasma concentration estimation in relation to the clinical context. Note: Some methodologies (i.e. the Hemoclot Thrombin Inhibitors (HTI)) require specific calibrators for plasma concentrations < 50 ng mL ⁻¹	Can be implemented with all coagulometers	No
	ECA	Interpretation: Based on plasma concentration estimation in relation to the clinical context	Can be implemented with all coagulometers	No
Rivaroxaban (Edoxaban)	PT*	Interpretation: Rivaroxaban: normal PT (with sensitive reagents) excludes above on-therapy rivaroxaban levels but does not exclude the presence of rivaroxaban in the on-therapy range. Edoxaban: normal PT (with sensitive reagents) would exclude above on-therapy edoxaban levels at peak but would not exclude the presence of above on-therapy edoxaban at trough.	24/7, all laboratories	Yes
Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Chromogenic anti-Xa assays*	Interpretation: Based on plasma concentration estimation in relation to the clinical context. Note: Some methodologies (i.e. the Biophen Direct Factor Xa Inhibitors (DiXaI)) require specific calibrators for plasma concentrations < 30-50 ng mL ⁻¹ . Note: If near to the LOQ, heparin or LMWH-calibrated chromogenic anti-Xa assays can be used to rule out the presence of clinically relevant direct FXa inhibitors.	Can be implemented with all coagulometers	No
Dabigatran Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	LC-MS/MS	Interpretation: Based on plasma concentration estimation in relation to the clinical context	Requires trained staff; only in specialized laboratories	Not applicable
	dRVV-T (DRVV-DOAC)*	Interpretation: Normal dRVV result can exclude DOAC concentrations > 50 ng mL ⁻¹ .	Can be implemented with all coagulometers	Yes, but < than PT or APTT

APTT, activated partial thromboplastin time; dRVVT, diluted Russell's viper venom time; dTT, dilute thrombin time; ECA, cearin chromogenic assay; ECT, cearin clotting time; HPLC-MS/MS, high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LOD, limit of detection; LOQ, limit of quantitation; PT, prothrombin time; TT, thrombin time. *None of these tests are able to discriminate between therapies. Thrombin-specific tests can easily identify dabigatran because it is the only direct oral thrombin inhibitor, but also other direct thrombin inhibitors such as argatroban or hirudin can influence them. For direct factor (F) Xa inhibitors, only the Biophen® Direct Factor Xa Inhibitor assay can discriminate between heparins and direct FXa inhibitors but cannot differentiate between direct FXa inhibitors. Mass spectrometry is the only technique able to directly discriminate between therapies.

Annexes

Tableau19 : Influence du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban sur les différents tests de coagulation

Tests de coagulation	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Taux de prothrombine (TP)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps non prolongé ou prolongé + (en fonction des réactifs)
Temps de céphaline avec activateur (TCA)	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)
Temps de coagulation activée*	Temps prolongé ++	Temps prolongé +	Temps prolongé +
Facteurs de coagulation basés sur le temps de quick (II, VII, IX, X)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)
Facteurs de coagulation basés sur le TCA (VIII, IX, XI)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)
Fibrinogène (méthode de Clauss)**	Pas d'influence ou diminution (en fonction des réactifs)	Pas d'influence	Pas d'influence
D-dimères	Pas d'influence	Pas d'influence	Pas d'influence
Temps de thrombine (TT)	Temps prolongé +++	Pas d'influence	Pas d'influence
Activité anti-Xa***	Pas d'influence	Surestimation variable	Surestimation variable
Anticoagulant lupique (dRVVT)	Faux positifs	Faux positifs	Faux positifs
Antithrombine basée sur anti-Xa	Pas d'influence	Augmentation d'environ 10 % par 100 ng/mL	Augmentation d'environ 10 % par 100 ng/mL
Antithrombine basée sur anti-IIa	Augmentation d'environ 5-10 % par 100 ng/mL	Pas d'influence	Pas d'influence
Protéine C (chronométrique)	Augmentation	Augmentation	Augmentation
Protéine C (chromogénique – amidolytique)	Pas d'influence	Pas d'influence	Pas d'influence
Protéine S (chronométrique)	Augmentation	Augmentation	Augmentation
Protéine S libre ou protéine S totale (turbidimétrie, Elisa)	Pas d'influence	Pas d'influence	Pas d'influence
Résistance à la protéine C activée	Ratio influencé	Ratio influencé	Ratio influencé

* *Activated clotting time* ; ** La mesure du fibrinogène dérivée du TP peut être influencée selon la sensibilité de la thromboplastine utilisée, notamment avec l'apixaban et le rivaroxaban (influence minimale avec le dabigatran) ;*** Héparine non fractionnée, héparines de bas poids moléculaire, fondaparinux, danaparoiide. dRVVT : temps de venin de vipère de Russell dilué (*dilute Russell's viper venom time*).



Formulaire de Consentement pour la participation à l'étude*
"Impact du suivi biologique sur l'amélioration du traitement par les anticoagulants oraux directs"

Dr Bounaas sarra

Mail : bounaas_sarah@hotmail.fr

mobile : + 213 670286718

3 exemplaires : le 1er envoyé au laboratoire avec le prélèvement, le 2ème remis à l'intéressé(e), le 3ème archivé dans le dossier médical

Avant d'accepter de participer à ce projet de recherche, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Ce document vous explique le but de cette étude, ses procédures, avantages et effets. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à la personne qui vous présente ce document.

je soussigné (e)né (e), le.....
à.....agissant pour moi-même / tuteur légal de.....

autorise Docteur Bounaas Sarra, exerçant au Laboratoire Central du CHU de Sétif à effectuer ou faire effectuer les études qui peuvent aider au suivi et l'évaluation du traitement anticoagulant de la maladie dont je souffre / que présente un membre de ma famille.

La chercheuse m'a expliqué les raisons et les conditions de cette étude, notamment :

La détermination de l'intérêt du suivi biologique des patients sous anticoagulants oraux direct comme le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran pour prédire les complications hémorragiques et/ou les récurrences de thromboses, ce qui permet de les prévenir et contribuer ainsi à une meilleure prise en charge.

Ma participation consistera essentiellement à donner, dans le cadre d'un bilan de suivi, des échantillons de sang avant et après prise de mon médicament anticoagulant (AOD), chaque trois mois, pendant une année de suivi. Le prélèvement se fera au niveau du service de cardiologie du CHU de Sétif Saadna Abdenour.

Au cours de cette étude, j'accepte que soient recueillies des données biologiques à partir des échantillons sanguins. Une partie de ces prélèvements est destinée à l'extraction de l'ADN pour une étude pharmacogénétique. La chercheuse consultera mon dossier médical pour obtenir les informations pertinentes au projet de recherche. On me demandera également de compléter des questionnaires si nécessaire. Il n'y a aucun risque connu lié à la participation à cette recherche.

Ma participation à cette recherche aura pour effet :

-D'avoir les résultats des analyses biologiques de suivi concernant la sécurité et l'efficacité de mon traitement anticoagulant ainsi que ceux concernant le bilan rénal, hépatique, lipidique voir même d'autres marqueurs biologique utile au suivi de ma pathologie cardiaque. Je pourrai communiquer avec l'équipe de recherche afin d'obtenir des informations sur l'avancement de la recherche.

-D'étudier mon polymorphisme pharmacogénétique afin de rechercher d'éventuelle prédisposition à une résistance à mon traitement anticoagulant

-De Participer à des séances d'éducation thérapeutique

Ma participation à cette partie de la recherche est volontaire. Je suis libre de me retirer en tout temps ou de refuser de répondre à certaines questions, sans subir de conséquences négatives. J'ai été informé que mon identité n'apparaîtra dans aucun rapport et que mes informations seront traitées de façon confidentielle.

Fait à Sétif le :...../...../.....

Signature du patient adulte
ou de son tuteur légal

Annexes

Annexe 21 : Fiche de recrutement des patients sous AOD

Fiche de recrutement des patients sous AOD

Date de recrutement :/...../..... Date rdv prochain1 :/...../.....
Date rdv prochain 2/...../..... Date rdv prochain 3 :/...../.....

Patients :

Nom/Prénom patients :
Age :ans Date de naissance :/...../..... taille :.....m Poids :.....Kg
Mobile patient* :
Nom/Mobile aidant familial (fils/proche)* :
Adresse :
Nom Médecin cardiologue traitant* :

Traitement d'anticoagulant AOD à long terme

Type d'AOD : Rivaroxaban Apixaban Dabigatran

Dose : Nombre de prise par jour : heure de prise :

Date de début du traitement par AOD* :

Durée prévue du traitement : 3 mois 6mois 6 mois à 1 an plus d'un an

Modalité du traitement : Primo prescription Relai thérapeutique

Si relai, quel type : HBPM/AOD AVK/AOD AOD/ AVK

Cause du relai :

- Interactions médicamenteuse type :
- Interaction alimentaire type :
- Mauvaise observance du traitement
- Bilan biologique perturbé (TP/INR/Creat/ ASAT/ALAT) précisez:.....
- Evènement Hémorragique sous traitement : précisez
- Récurrence Evènement thrombotiques : précisez

Indication* :

- Fibrillation auriculaire Flutter auriculaire
- TVP EP
- Syndrome coronarien aigu Statut après implantation d'un stent
- Statut après opération des valves cardiaque
- Survenue d'évènement Hémorragique : précisez
- Survenue d'évènement thrombotique : précisez

Autres :
.....

Score CHA2DS2-VASc* =

Score HAS-BLED* =

Traitement anti arythmique prescrit :

Posologie :

Amiodarone <input type="checkbox"/>	Dronédarone <input type="checkbox"/>	Diltiazem <input type="checkbox"/>
		Vérapamil <input type="checkbox"/>
Quinidine <input type="checkbox"/>	Digoxine <input type="checkbox"/>	Autres digitaliques <input type="checkbox"/>
Flécaïnide <input type="checkbox"/>	Flécaïnide LP <input type="checkbox"/>	Propafénone <input type="checkbox"/>
DI-Sotalol <input type="checkbox"/>	Disopyramide <input type="checkbox"/>	Nifedipine <input type="checkbox"/>
		Nicardipine <input type="checkbox"/>
Ivabradine <input type="checkbox"/>	Epleronone <input type="checkbox"/>	Atrovastatine <input type="checkbox"/>
Simvastatine <input type="checkbox"/>	Aliskirène <input type="checkbox"/>	

Autres traitements:
.....

ATCD/Autres affections:
.....

Annexe

Annexe 22 : Carnet de suivi



Annexe 23: Les études portant sur le dosage dans le plasma humain d'échantillons de patients en vie réelle ou le plasma standard dopés

N°	Articles	Année	Auteurs	Pays	Technique	Molécule	Nombre d'échantillons	Référence
1	Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban	2013	J. Douxfils <i>et al</i>	Belgique	LC-MS ²	Rivaroxaban	52	[247]
2	Détermination simultanée des concentrations de Rivaroxaban et de Dabigatran dans le plasma humain par chromatographie liquide à haute performance en tandem spectrométrie de masse	Juillet 2014	M. Korostelev <i>et al</i>	France	LC-MS ²	Rivaroxaban Et Dabigatran	65	[249]
3	Un test UHPLC-MS/MS à haut débit validé pour une détermination précise du rivaroxaban dans un échantillon de plasma	Aout 2014	M. Iqbal <i>et al</i>	Arabie saoudite	LC-MS ²	Rivaroxaban	6	[250]
4	Dosage du Dabigatran, du rivaroxaban et de l'Apixaban par chromatographie liquide ultra-performante – spectrométrie de masse en tandem (UPLC- MS/MS) et tests de coagulation pour le suivi thérapeutique de nouveaux anticoagulants oraux directs	Aout 2014	E. MH SCHMI TZ <i>et al</i>	Pays-Bas	LC-MS ²	Rivaroxaban, Apixaban et Dabigatran	64	[251]
5	Clinical evaluation of laboratory methods to monitor exposure of rivaroxaban at trough and peak in patients with atrial fibrillation	2016	F. Al-Aieshy <i>et al</i>	Suède	LC-MS ²	Rivaroxaban	71	[255]

N°	Articles	Année	Auteurs	Pays	Technique	Molécule	Nombre d'échantillons	Référence
6	Validation d'une méthode LC-MS/MS pour la quantification simultanée du Dabigatran, du Rivaroxaban et de l'Apixaban dans le plasma humain	Janvier 2016	S. Baldelli <i>et al</i>	Italie	LC-MS2	Rivaroxaban, Apixaban et Dabigatran	150	[252]
7	Quantification des anticoagulants oraux Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban et Warfarine dans le plasma par chromatographie liquide ultra-performante avec spectrométrie de masse en tandem (UPLC-MS/MS)	2016	J H. Noguez <i>et al</i>	USA	LC-MS ²	Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban et Warfarine	NR	[253]
8	Dosage du rivaroxaban dans les échantillons de plasma du patient par test chromogénique anti-Xa associé à la Chromatographie Liquide Haute Performance Spectrométrie de Masse en tandem (HPLC- MS/MS)	Février 2017	PBM Derogis <i>et al</i>	Brésil	LC-MS ²	Rivaroxaban	49	[254]
9	Les microparticules paramagnétiques comme outil de quantification rapide de l'Apixaban, du Dabigatran, de l'Edoxaban et du rivaroxaban dans le plasma humain par UHPLC-MS/MS	Février 2017	T. Streichert <i>et al</i>	Allemagne	LC-MS ²	Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran et Edoxaban	40	[437]

N°	Articles	Année	Auteurs	Pays	Technique	Molécule	Nombre d'échantillons	Référence
10	La quantification simultanée des anticoagulants oraux directs	Octobre 2017	K. I. Foerster <i>et al</i>	Allemagne	LC-MS ²	Rivaroxaban, Apixaban, Betrixaban, Dabigatran et Edoxaban	NR	[256]
11	Quantification de l'Apixaban, du Dabigatran, de l'Edoxaban et du Rivaroxaban dans le sérum humain par UHPLC-MS/MS Méthode Développement, validation et applications	JUIN 2018	S. Lindahl <i>et al</i>	Norvège	LC-MS ²	Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran et Edoxaban	345	[257]
12	Une méthode simple et rapide HPLC-MS/MS pour la détermination simultanée des anticoagulants oraux directs Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban dans le plasma humain	Septembre 2018	J.Lagoutte <i>et al</i>	France	LC-MS ²	Rivaroxaban, Apixaban et Dabigatran	26	[258]
13	Une méthode UHPLC-MS/MS pour la quantification simultanée d'Apixaban, d'Edoxaban et du Rivaroxaban	Mars 2020	Y. Zhao <i>et al</i>	Estonia	LC-MS ²	Rivaroxaban, Apixaban, Et Edoxaban	NR	[259]
14	Dosage simultané du Dabigatran, du rivaroxaban, et Apixaban dans le plasma humain par chromatographie liquide/spectrométrie de masse en tandem	Juin 2020	M.Zhang <i>et al</i>	Nouvelle-Zélande	LC-MS ²	Dabigatran, rivaroxaban, et Apixaban	52	[416]

Annexe 24 : Préparation de l'échantillon

ARTICLES	PRODUITS CHIMIQUES ET REACTIFS		STANDARD INTERNE	ECHANTILLON						
	Substance à doser	Réactifs		Extraction				Préparation		
				V ech	V ph org	Durée de centr	Vitesse	tubes utilisés	Méthode	
1 [Douxfiles]	Rivaroxaban	Acetate d'ammonium MeOH grade HPLC Eau grade HPLC	Linzolid	précipitation des protéines	200 µl	500 µl MeOH	NR	NR	Citraté	- dissolution du riva dans DMSO -Le stockage à -20°C - Les solutions de travail : dilution dans le MeOH+ IS
2 [Korostev]	Rivaroxaban Dabigatran	MeOH grade HPLC Eau grade HPLC Ac formique DMSO	13C ₆ -rivaroxaban 13C ₆ -dabigatran		100 µl	600 µl MeOH/HCL	10 min	NR	Héparine (héparinate de lithium)	- dissolution du riva dans DMSO et le Dabi dans HCL -Le stockage à -20°C - Les solutions de travail : dilution dans le MeOH/ HCL
3 [Iqbal]	Rivaroxaban	MeOH ACN Acétate d'ammonium ac formique échantillons vierges de plasma humain	-rispéridone pureté 98 %		NR	400 µl ACN	8 min	10 500 rpm	NR	200 µl Ech +20 µl de solution de travail + IS (200 ng/mL) mélangé au vortex, + 15ul ac formique (50 %) mélangé au vortex

5 [Noguez]	Dabigatran Apixaban Rivaroxaban Warfarine	MeOH ac formique Plasma poolé sans médicament humain	[13C6] Dabigatran, [13C, 2H7] - Apixaban [13C6] - Rivaroxaban Warfarine-d5	100 µL	250 µL	7 min	14 000 rpm	Héparine Citrate EDTA	NR
6 [Derogis]	Rivaroxaban	MeOH de qualité HPLC Eau pure Ac formique Plasma blanc	- IS (rivaroxaban- d4)	NR	MeOH	15 min	4500 rpm	Citrate	200 µl plasma centr à 4000 + MeOH (400 l) +SI centr à 4000 rpm pdt 10 min à 4°C filtration
7 [Al-Aieshay]	Rivaroxaban	MeOH de qualité HPLC Eau pure Ac formique Plasma blanc	- IS (rivaroxaban- d4)	50 µL	MeOH	NR	NR	Citrate	50 µl plasma + MeOH +SI 100ul supernageant + 50ul phase mobile (0.1% ac formique)
8 [Streichert]	Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban	ACN ac formique eau désionisée	[13C, 2H7]- apixaban [13C6]- dabigatran [2H6]-edoxaban [13C6]- rivaroxaban	50 µl	150 µl ACN	10 min	15 000 rpm	NR	NR

9 [Lindahl]	Rivaroxaban Apixaban Dabigatran Edoxaban	ACN MeOH ac formique	apixaban-13CD7 dabigatran-13C6 edoxaban-d6 rivaroxaban-13C6	NR				NR	100 ml Ech + 25 ml SI (Elimination des phospholipides)	
10 [Zhang]	Dabigatran Rivaroxaban Apixaban	ACN MeOH ac formique de qualité HPLC Eau distillée et désionisée Le plasma humain	Dabigatran-13C6 rivaroxaban-d4 apixaban-13C	NR	30 ml HCl avec 200 ml ACN	5 min	15 000 rpm	NR	50 ml Ech + SI, +20 ml NaOH. vortexé et incubé pendant 30 minutes à 50° pour hydrolyser acylglucuronides de dabigatran en dabigatran.	
11 [Lagoutte]	Rivaroxaban Apixaban Dabigatran	Eau MeOH HCl de qualité MS Ac formique	13c6-dabigatran 13c2h7-apixaban 13c6-rivaroxaban	extraction liquide/liquide	900 µl	MeOH 1100 µl	6 min	NR	NR	Apix, Riva : SM + EI dans MeOH 50mg/ml Dabi : SM+EI dans l'eau avec Ac formique 0.1%
12 [Zhao]	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	ACN Éthanol 2 propanol DMSO Ac formique	apixaban-13C 2H8 edoxaban- 2H6 rivaroxaban- 13C6	NR				EDTA Héparine Citrate	100 ml plasma +100 ml solution de travail + IS + ACN + 300 µl de MeOH Centri 5 min	

13 [Badelli]	Apixaban Rivaroxaban Dabigatran	DMSO HCL MeOH grade HPLC ACN grade HPLC Ac formique grade LC-MS Acétate d'ammonium grade analytique	[13C,2H ₃]- apixaban [2H ₆]-dabigatran	extraction en phase solide	sur une cartouche d'élution C18	EDTA	Apix + SI dans DMSO/MeOH Dabin + SI dans ACN/HCL dilutions dans MeOH Pour obtenir des solution de travail Stockage à 20°C
14 [Foerster]	Rivaroxaban Apixaban Betrixaban, Dabigatran Edoxaban	ACN MeOH hplc/ms Formiate d'ammonium Tampon acétate de sodium gaz d'azote	13C2H8-apixaban 13C6-betrixaban 13C6-dabigatran Edoxaban M4 13C6-rivaroxaban		avec cartouches de puits μ Elution PRIME HLB 96-	Héparine (héparine de lithium)	100 μ l + 25ul EI +ACN /eau (1:1 v/v ; 25 μ l) + 150 μ l tampon acétate centr 3min

Ech : échantillon, NR: non renseigné, Dabi: dabigatran, Apix: apixaban, Riva: rivaroxaban, Edox: edoxaban, Vech : volume de l'échantillon, V ph org : volume de la phase organique, centr : centrifigartion, SPE: extraction en phase solide, RS: résidu solide, EI: étalon interne, SI :standard interne, HCL: hydrochlorure, MeOH : methanol, AC : acide, S: solution, DMSO: dimethylsulfoxyde, HPLC: chromatographie en phase liquide de haute performance, μ L: microlitres, min: minutes, S: seconds, QC: control quality, ng: nanogramme, ml: millilitres, AOD: anticoagulants oraux directs, ACN: acétonitrile,

Echan: échantillons, rpm: tour par minute, MBorate: méthyl borate, pdt : pendant.

Annexe 25 : Caractéristiques de l'appareillage, les conditions HPLC des articles sélectionnées

Articles	Appareillage	PM	PS	V inj	ESI
1 [Douxfiles]	WATERS® Quattro DéTECTEUR : MS ² Quadruple	A : 10 mM Formate ammonium) B : methanol	C18 (2.6 µm, 3.0 mm x 150 mm)		+
2 [Korostelev]	WATERS® UPLC DéTECTEUR :MS ² quadropole	90% A : H2O+ 0,1% d'ac formique+ 0.07g Acétate d'ammonium 10% B : ACN + 0,1% d'ac formique Mode gradient linéaire	C18 (2.1 mm×100 mm, 1.7 µm)	15 µL	+
3 [Iqbal]	WATERS UPLC DéTECTEUR : MS ² triple-quadruple	A : ACN B : 10 mM d'acétate d'ammonium (80:20, v/v) mode isocratique	C18 (100mm× 2,1 mm, 1.7 µm)	5 µl	+
4 [Schmitz]	UPLC DéTECTEUR: MS ² quadruple	A : formiate d'ammonium à Ph=3 B : ACN Mode gradient 0–1 min, 15 % B 1–3 min, linéaire jusqu'à 75 % de B 3–3,5 min linéaire jusqu'à 95 % de B 3.5–4 min 95 % B 4–4,75 min, retour au situation initiale	C18 (100mm× 2,1 mm, 1.7 µm)	10 µl	+
5 [Badelli]	WATERS DéTECTEUR : MS ² quadropole	A : 2 mmol CH₃COONH₄+ 10,05% Ac formique B : 0,1% Ac formique+ MeOH Mode gradient linéaire de 15 à 85% de B en 5 min et une étape de rééquilibrage a la composition initiale du solvant jusqu'à 10 min	C18 (100mm× 2,1 mm, 3,5 µm)	20 µl	+

Articles	Appareillage	PM	PS	V inj	ESI
6 [Derogis]	Agilent 1260 LC DéTECTEUR : MS ² quadropole	A : 40 % eau ultra pure contenant 0,01 % d'ac formique B : 60 % MeOH 0,01 % d'ac formique Mode isocratique	colonne HPLC Kinetex C18	2 ul	+
7 [AL-Acishay]	WATERS DéTECTEUR : MS ² quadropole	NR	C18 (1.7 µm, 2.1 × 50 mm)	2ul	
8 [Noguez]	WATERS	A : 0,1 % d'ac formique dans l'eau B : 0,1 % d'ac formique dans le MeOH Mode isocratique	Colonne ZORBAX SB-CN, 3mm × 50 mm, 1,8	10 µl	+
9 [Streichert]	un système Accela ThermoFisher DéTECTEUR : MS ² quadropole et à trois étages TSQ	A : ACN B : 0,1% d'ac formique Mode gradient 0-0,1 min 5 % A, 0,1-0,2 min linéaire de 5 à 85 % A, 0,2-1,2 min linéaire à 95 % A, 1,2-1,4 min retour aux conditions initiales et maintien jusqu'à 2,0 min	Une colonne Hypersil Gold C18 (50× 2,1 mm, 1,9)	5ul	+
10 [Foerster]	UPLC DéTECTEUR : MS ² quadropole	A : 95 % 5 mM formiate d'ammonium + 5 % ACN B : 100 % ACN Mode gradient (0-0,5 min) : 100% A, 0% B (0,5-3,5 min) : 95% A, 5% B (3,5- 4 min) : 100% A, 0% B	C18 (1.7 µm, 2,1 mm 50 mm)	20 µl	+

Articles	Appareillage	PM	PS	V inj	ESI
11 [Lagoutte]	Système Accela Détecteur : MS² Finnigan TSQ	A : eau +ac formique 0.1% B : MeOH + ac formique Mode gradient -(0-2 min) : A 100% -(2-3.5min) : A10% et B90% -(4-5 min): A 100%	C18-A (100 x 2mm x 3 um)	5 ul	+
12 [Lindahl]	systeme Accela Détecteur : MS² finnigan TSQ	A : H2O avec 0.1% Ac formique B : ACN Mode gradient Allant de 95% A à 98% B	Colonne Analytique C18 (100mm x 2.1mm) Pré-colonne de 5 mm	1ul	+
13 [Zhao]	SYSTEM 1290 infinity II UPLC Détecteur : MS² triple quadripôle API 4000	A : eau déminéralisée + AC formique 0.1% B : ACN Mode gradient 0-0,2 min : B 5% 0,2-1,4 min : B 57% 1,4-3,9 min : B 100% 3,9-4,2 min : B5% Jusqu'au -5,0 min	C18 (50 x 2.1 mm x 1.8 um)	/	+
14 [Zhang]	systeme HPLC Shimadzu LC-20AD Détecteur : MS² triple quadripôle AB Sciex API 4000	A : 85 % de solvant (0,05 % d'ac formique) B : 15 % MeOH Mode gradient 0-2.5 min : B passe de 15 % à 95% Après 4 minutes, la phase mobile a été remise dans son état initial et rééquilibrée pendant 2 minutes	C18(2) 5-mm, 50 · 2.0-mm	10 µl	+

Articles	Appareillage	PM	PS	V inj	ESI
6 [Derogis]	Agilent 1260 LC Décteur : MS ² quadropole	A : 40 % eau ultra pure contenant 0,01 % d'ac formique B : 60 % MeOH 0,01 % d'ac formique Mode isocratique	colonne HPLC Kinetex C18	2 ul	+
7 [Al-Aeishay]	WATERS Décteur : MS ² quadropole	NR	C18 (1.7 µm, 2.1 × 50 mm)	2ul	
8 [Noguez]	WATERS	A : 0,1 % d'ac formique dans l'eau B : 0,1 % d'ac formique dans le MeOH Mode isocratique	Colonne ZORBAX SB-CN, 3mm × 50 mm, 1,8	10 µl	+
9 [Streichert]	un système Accela ThermoFisher Décteur : MS ² quadropole et à trois étages TSQ	A : ACN B : 0,1% d'ac formique Mode gradient 0–0,1 min 5 % A, 0,1-0,2 min linéaire de 5 à 85 % A, 0,2-1,2 min linéaire à 95 % A, 1,2-1,4 min retour aux conditions initiales et maintien jusqu'à 2,0 min	Une colonne Hypersil Gold C18 (50× 2,1 mm, 1,9)	5ul	+
10 [Foerster]	UPLC Décteur : MS ² quadropole	A : 95 % 5 mM formiate d'ammonium + 5 % ACN B : 100 % ACN Mode gradient (0- 0,5 min) :100% A, 0% B (0,5-3,5 min) : 95% A, 5% B (3,5- 4 min) : 100% A, 0% B	C18 (1.7 µm, 2,1 mm 50 mm)	20 µl	+

Articles	Appareillage	PM	PS	V inj	ESI
11 [Lagoutte]	Système Accela Détecteur : MS² Finnigan TSQ	A : eau +ac formique 0.1% B : MeOH + ac formique Mode gradient -(0-2 min) : A 100% -(2-3.5min) : A10% et B90% -(4-5 min): A 100%	C18-A (100 x 2mm x 3 um)	5 ul	+
12 [Lindahl]	systeme Accela Détecteur : MS² finnigan TSQ	A : H2O avec 0.1% Ac formique B : ACN Mode gradient Allant de 95% A à 98% B	Colonne Analytique C18 (100mm x 2.1mm) Pré-colonne de 5 mm	1ul	+
13 [Zhao]	SYSTEM 1290 infinity II UPLC Détecteur : MS² triple quadripôle API 4000	A : eau déminéralisée + AC formique 0.1% B : ACN Mode gradient 0-0,2 min : B 5% 0,2-1,4 min : B 57% 1,4-3,9 min : B 100% 3,9-4,2 min : B5% Jusqu'au -5,0 min	C18 (50 x 2.1 mm x 1.8 um)	/	+
14 [Zhang]	systeme HPLC Shimadzu LC-20AD Détecteur : MS² triple quadripôle AB Sciex API 4000	A : 85 % de solvant (0,05 % d'ac formique) B : 15 % MeOH Mode gradient 0-2.5 min : B passe de 15 % à 95% Après 4 minutes, la phase mobile a été remise dans son état initial et rééquilibrée pendant 2 minutes	C18(2) 5-mm, 50 · 2.0-mm	10 µl	+

PM : phase mobile, PS : phase stationnaire, Vinj : volume injecter, ESI : source d'ionisation electrospray, MRM : multiple reaction monitoring, MS : spectrometrie de masse, HPLC : chromatographie en phase liquide de haute performance, TQ : triple Quadripole, LC : chromatographie liquide, TSQ : spectrometer triple Quadripole, ACN : acetonitrile, MeOH : methanol, Ac formique : acide formique, µl: microlites, min : minutes

Annexes

Annexe 26 : Les conditions MRM enregistrés pour chaque étude.

Articles	Les conditions MRM
1 [Doux fils]	Riva : 436.01 ± 144.9 / 436.01 ± 231.0 IS : 338.11 ± 296,0 / 338.11 ± 195,1
2 [Korostelev]	436,1→144,9 / 442,1→144,9 472,2→282 / 478,2→294,2
3 [Iqbal]	Riva : 436,00 →144,87 / IS Riva : 411,18 →191,07
4 [Schmitz]	Dabi :472.2→289.1 / IS Dabi :487.2→295.2 Riva : 436.1→144.9 / IS Riva :442.2→144.9 Api : 460.2→177.0 / IS Api :468.2→107.1
5 [Beldelli]	Dabi : 472,05→289,2 Apix : 460,1→443 Riva : 436→144,9
6 [Noguez]	Riva :436.2→144.9 / IS Riva :442.0→144.9 Api :460.34→199.05 / IS Api :482.2→199.05 Dabi :472.0→288.50 / IS Dabi :478.0→295.0
7 [Derogis]	Riva : 435.9→144.9 / 435.9→231.1 / IS Riva : 440→.144.9
8 [Al-Aeishay]	Riva : 436 → 231 / IS : 440 → 148 m/z
9 [Foerster]	Apix : 443,2→ 460,4 / IS Apix : 452,4→469,5 Betrix : 324,1→452,2 / IS Betrix : 330,1 →458,3 Dabi : 289,1→ 472.4 / IS Dabi :


Annexes



<p>10 [Streichert]</p>	<p>Api : 460.2→443.2/199.1 / IS Api : 468.2→451.3/199.1</p> <p>Dabi : 472.2→289,1/144.1 / IS Dabi :478,2→295.1/144.1</p> <p>Edo : 548,2→366.3/152.2 / IS Edo :554,2→372,3/158,2</p>
<p>11 [Lindahl]</p>	<p>Api : 460.3→199,0/ 460.3 →443.2 / IS Api : 468.2→199,1</p> <p>Dabi : 472.3→289,1/ 472.3→324,0 / IS Dabi : 478.2→295.1</p> <p>Edo :480.3→366.1/548.3→152.1 / IS Edo :</p>
<p>12 [Lagoutte]</p>	<p>Dabi : 472.16 →289,05 / 472,20 →172,10 / 472,20 →324,15</p> <p>IS Dabi : 478.18→ 295,20 / 478,00 →172,20</p> <p>Apix : 460.21→ 443,10 / 460,30 →199,20</p> <p>IS Apix : 468.24→ 451,30 / 468,10→ 199,20</p>
<p>13 [Zhao]</p>	<p>Apix : 460.147 →199.100 / 460.147 →185.000</p> <p>IS Apix: 469.236→ 199.100</p> <p>Edox : 548.248→ 366.400 / 548.248 → 349.300</p> <p>IS Edox: 554.179→ 372.200</p> <p>Riva : 436.100 → 144.900 / 436.100 →231.100</p>
<p>14 [Zhang]</p>	<p>Dabi : 472.2 →289,0 / IS Dabi :478,2→295.2</p> <p>Api :460.2→443.0 / IS Api : 464.3→447,0</p> <p>Riva :436,0→145,0 / IS Riva :440,0→145,0</p>



Annexes



Annexe 27 : fiche technique calibrants et control du rivaroxaban



STA® - RIVAROXABAN CALIBRATOR REF 00704

	[LOT]	255976
		2021-07-31


<p>Réactif / Reagent 1</p>  <p>A1255976007040721A</p>  <p>A21113879079A</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">Code Réactif 1 Reagent 1 Code</td> <td style="text-align: right;">11387</td> </tr> <tr> <td style="width: 15%;">Paramètre Parameter</td> <td style="width: 45%;">Coffret Kit</td> <td style="width: 40%;">Taux Level</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Rivaroxaban</td> <td>NA</td> <td style="text-align: right;">9 ng/ml</td> </tr> <tr> <td>STA® - Liquid Anti-Xa</td> <td style="text-align: right;">0 ng/ml</td> </tr> </table>	Code Réactif 1 Reagent 1 Code		11387	Paramètre Parameter	Coffret Kit	Taux Level	Rivaroxaban	NA	9 ng/ml	STA® - Liquid Anti-Xa	0 ng/ml
Code Réactif 1 Reagent 1 Code		11387										
Paramètre Parameter	Coffret Kit	Taux Level										
Rivaroxaban	NA	9 ng/ml										
	STA® - Liquid Anti-Xa	0 ng/ml										

<p>Réactif / Reagent 2</p>  <p>A1255976007040721A</p>  <p>A211138899909976A</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">Code Réactif 2 Reagent 2 Code</td> <td style="text-align: right;">11388</td> </tr> <tr> <td style="width: 15%;">Paramètre Parameter</td> <td style="width: 45%;">Coffret Kit</td> <td style="width: 40%;">Taux Level</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Rivaroxaban</td> <td>NA</td> <td style="text-align: right;">999 ng/ml</td> </tr> <tr> <td>STA® - Liquid Anti-Xa</td> <td style="text-align: right;">99 ng/ml</td> </tr> </table>	Code Réactif 2 Reagent 2 Code		11388	Paramètre Parameter	Coffret Kit	Taux Level	Rivaroxaban	NA	999 ng/ml	STA® - Liquid Anti-Xa	99 ng/ml
Code Réactif 2 Reagent 2 Code		11388										
Paramètre Parameter	Coffret Kit	Taux Level										
Rivaroxaban	NA	999 ng/ml										
	STA® - Liquid Anti-Xa	99 ng/ml										

<p>Réactif / Reagent 3</p>  <p>A1255976007040721A</p>  <p>A211138999924273A</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">Code Réactif 3 Reagent 3 Code</td> <td style="text-align: right;">11389</td> </tr> <tr> <td style="width: 15%;">Paramètre Parameter</td> <td style="width: 45%;">Coffret Kit</td> <td style="width: 40%;">Taux Level</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Rivaroxaban</td> <td>NA</td> <td style="text-align: right;">999 ng/ml</td> </tr> <tr> <td>STA® - Liquid Anti-Xa</td> <td style="text-align: right;">242 ng/ml</td> </tr> </table>	Code Réactif 3 Reagent 3 Code		11389	Paramètre Parameter	Coffret Kit	Taux Level	Rivaroxaban	NA	999 ng/ml	STA® - Liquid Anti-Xa	242 ng/ml
Code Réactif 3 Reagent 3 Code		11389										
Paramètre Parameter	Coffret Kit	Taux Level										
Rivaroxaban	NA	999 ng/ml										
	STA® - Liquid Anti-Xa	242 ng/ml										

<p>Réactif / Reagent 4</p>  <p>A1255976007040721A</p>  <p>A21113959994777.A</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">Code Réactif 4 Reagent 4 Code</td> <td style="text-align: right;">11395</td> </tr> <tr> <td style="width: 15%;">Paramètre Parameter</td> <td style="width: 45%;">Coffret Kit</td> <td style="width: 40%;">Taux Level</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Rivaroxaban</td> <td>NA</td> <td style="text-align: right;">999 ng/ml</td> </tr> <tr> <td>STA® - Liquid Anti-Xa</td> <td style="text-align: right;">477 ng/ml</td> </tr> </table>	Code Réactif 4 Reagent 4 Code		11395	Paramètre Parameter	Coffret Kit	Taux Level	Rivaroxaban	NA	999 ng/ml	STA® - Liquid Anti-Xa	477 ng/ml
Code Réactif 4 Reagent 4 Code		11395										
Paramètre Parameter	Coffret Kit	Taux Level										
Rivaroxaban	NA	999 ng/ml										
	STA® - Liquid Anti-Xa	477 ng/ml										

25281 03 - 2017.04



Annexes

Annexe 28: valeurs du blanc pour la courbe d'étalonnage du rivaroxaban

DO blanc riva	AXA blanc
1,056	9,186630712
1,058	8,781332578
1,052	9,999534914
1,065	7,36879802
1,058	8,781332578
1,058	8,781332578
1,068	6,766265977
1,065	7,36879802
1,068	6,766265977
1,062	7,973029732
Y0	8,177332108
SD	1,093666916
LOQ	19,11400126