

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 75

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS
DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE
AVANCEES RECENTES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Mlle. Ouafae GAROUD

Née le 03 Février 1991 à Taza

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Anticoagulants oraux directs – Maladie thromboembolique –
Hémorragie – Surveillance – Antidote.

JURY

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie biologique

Mme. A. DAMI

Professeur de Biochimie

Mr. J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

elbca.com



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie

Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique



Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – ***Doyen de la FMP Abulcassis***
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- ***Dir. Hop. Av. Marr.***
Anesthésie-Réanimation ***Inspecteur du SSM***
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie ***Directeur Hop. Chekikh Zaied***
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
 Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENZAOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

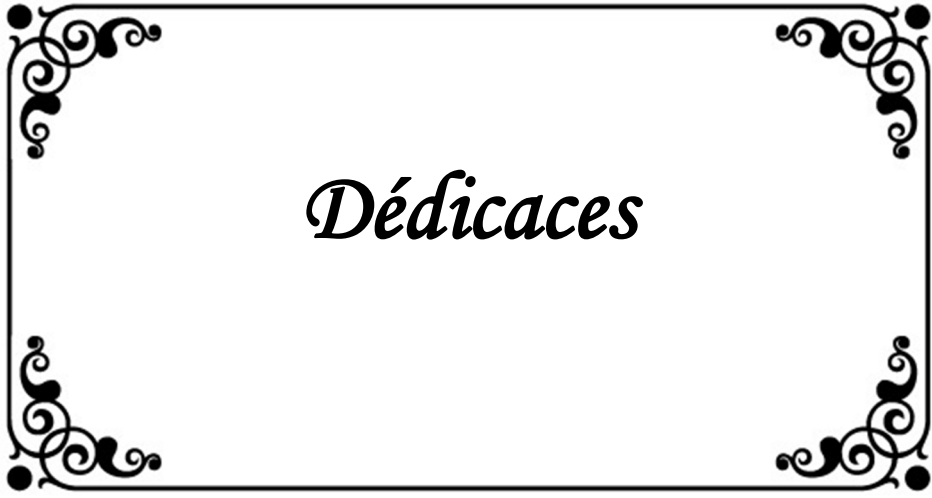
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





Dédicaces

A DIEU

*Le tout puissant qui m'a inspirée
Et m'a guidée dans le bon chemin
Je lui dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements pour
Sa clémence et sa miséricorde.*

Je dédie ce travail

*A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A ceux qui m'ont toujours encouragée
Tout au long de mes études*

A Ma chère perle «FATIMA»

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Tes prières ont été un grand soutien pour mener à bien mes études.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études, aucune dédicace ne saurait être assez suffisante pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessés de nous donner depuis notre naissance.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, que Dieu tout puissant, te préserve et t'accorde une bonne santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour...

A Mon chéri «MOHAMED»

Un grand homme, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussée à me surpasser dans tous ce que je réalise, qui m'a transmise la rage de vaincre et la soif de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, et à qui revient le mérite de tous ce que j'ai réussis dans ma vie.

Je te serai, cher père, reconnaissante toute ma vie, pour tous les sacrifices et tout le mal que tu as supporté, pour ta patience et ton amour.

J'espère être la personne que tu as voulue que je sois.

Ce titre de Docteur en Pharmacie, je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

Je vous aime

***A mes chères sœurs et adorable frère
A leurs enfants***

Je vous remercie pour votre gentillesse et votre serviabilité,

Je vous avoue que sans vos aides, je n'aurai jamais pu arriver à ce jour.

*Je vous dédie ce travail avec mes vœux les plus sincères de succès et de réussite
dans votre vie, que Dieu vous réserve le meilleur avenir et beaucoup de bonheur.*

Aux familles

Garoud, El GHabar, Aroud, El Ouadi, Sit, Salem, Nacef,

A la famille Aaiyar

Une autre occasion de vous remercier de votre accueil si chaleureux dans votre famille.

Merci de tout ce que vous m'apportez, de votre gentillesse et de votre noblesse.

A tous mes enseignants

Depuis primaire jusqu'à mon cursus universitaire, particulièrement :

Mme. Naïma, Mr. A. Lamrabat, Mr. Karouate,

A tous mes «maîtres de stage»

Mme. A. Zahi, Mr. Kh. El Habriri, Mr. S. Bannani,...

Qui m'ont appris et fait aimer la pharmacie,

accompagné et fait progresser depuis tant d'années.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond

Et ma gratitude la plus sincère, avec tous mes vœux de bonheur et santé.

A mes amis de l'enfance : Naoual, Rajae,

A mes amis de TOUJOURS :

Zineb Ribag, Youssra, Khadija, Sara, Naima, Fadwa, Meriem,

Najwa, Asma, Zineb....Sofia, Mouhsina, Amal, Hasna...

*Je vous dédie ce travail en témoignage de notre longue amitié et de tous les souvenirs
que nous avons vécus ensemble. Vous êtes plus que des amis.*

Je vous souhaite tous mes meilleurs vœux de bonheur et de santé.

*A toute la promotion vingt-huit, surtout Reda Bendriss que Dieu
l'accueille dans son vaste paradis.*

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

A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail

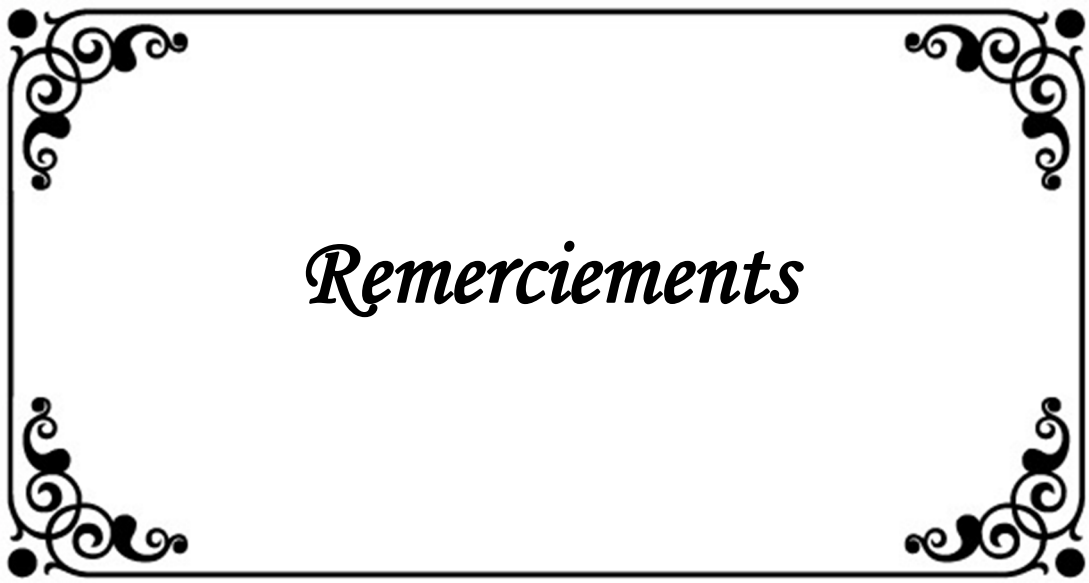
Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Je souhaite à vous tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

**A TOUTES LES PERSONNES MALADES ET QUI
SOUFFRENT**

Je vous souhaite un bon rétablissement.

Que Dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs.



Remerciements

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Mme S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie biologique

*Nous sommes Très Honoré De Vous avoir
comme président du jury de notre thèse.*

*Nous vous sommes très reconnaissant de la spontanéité et de
l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de présider mon Jury de thèse
Votre compétence, vos qualités humaines ont suscité en nous une profonde admiration.*

*Veillez trouver, chère Maître, le témoignage
de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.*

À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

Mr A. MASRAR

Professeur d'Hématologie biologique

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité

Avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos
qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur
et de droiture dans l'exercice de la profession.*

*Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail
l'expression de notre haute considération, de notre sincère
reconnaissance et de notre profond respect.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE,
Mme M. NAZIH, Professeur d'Hématologie biologique*

*Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse.
Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout
de votre souci du devoir envers vos étudiants.
Veuillez accepter Madame, ma profonde reconnaissance
et mes remerciements les plus sincères.
Soyez assurée que c'est une fierté pour nous de vous
compter parmi les membres de notre jury*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,
Mn A. DAMI, Professeur de Biochimie*

*Nous vous remercions vivement de l'honneur
que vous nous faites en siégeant dans ce jury.*

*Nous vous sommes très reconnaissant de la spontanéité et de
l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail.*

*Veillez croire, chère Maître, à l'assurance
de notre respect et de notre reconnaissance.*

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,
Mr J. El Hart, Professeur de chimie Thérapeutique***

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury.

*Nous vous sommes très reconnaissant de la spontanéité et de
L'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail.*

*Veillez trouver, cher Maître, le témoignage de notre grande
Reconnaissance et de notre profond respect.*

TABLE DES ABREVIATIONS :

AIT	: Accident Ischémique Transitoire
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, (anciennement AFSSAPS Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).
AOD	: Anticoagulant(s) oral(aux) direct(s)
ATC	: Anatomie Thérapeutique chimie
AUC	: Area Under the Curve (Aire sous la courbe)
AVC	: Accident Vasculaire Cérébrale
AVK	: Antagonistes de la Vitamine K
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
Cl_{cr}	: Clairance de créatinine
CV	: Coefficient de Variation
CYP	: Cytochrome P
DDP	: Délai de Dernière Prise
EHRA	: European Heart Rythm Association
EMA	: European Medicines Agenc
EP	: Embolie Pulmonaire
ESC	: European Society of Cardiology
ETEV	: Evenement Thromboembolique veineux
FA/FAV	: Fibrillation Atriale (Auriculaire)/ Fibrillation AtrialeValvulaire
FANV	: Fibrillation Atriale Non Valvulaire
FDA	: Food and Dring Administration
Feiba®	: Factor eight inhibitor bypassing activity
FEVG	: Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FIIa	: Facteur II activé

GEHT	: Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose
HAS	: Haute Autorité de Santé
HBPM	: Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	: Héparine Non Fractionnée
INR	: International Normalized Ratio
ISTH	: International society on Thrombosis and Haemostasis
MTEV	: Maladie ThromboEmbolique Veineuse
NYHA	: New York Heart Association
OMS	: Organisation Mondiale de Santé
P-gp	: Glycoprotéine P
PTG	: Prothèse Totale du genou
PTH	: Prothèse Totale de Hanche
t-PA	: Activateur tissulaire du Plasminogène
TVP	: Thrombose Veineuse Profonde

Unités

°C	: degré Celsius
G	: Gauge
g/(kg)	: gramme par (Kilogramme)
h	: heure
J	: Jour
µl	: microlitre
mg	: milligramme
ml/min	: millilitre par minutes
µ, m(M)	: micro, milli(Molaire)
ng/ml	: nanogramme par millilitre
UI /ml	: Unité International par millilitre

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique de dabigatran etexilate Pradaxa® (a) et dabigatran (b).....	13
Figure 2 : Structure chimique du rivaroxaban Xarelto®.....	13
Figure 3 : Structure chimique de l'apixaban Eliquis®.....	14
Figure 4 : Structure chimique de l'Edoxaban Lixiana®.....	14
Figure 5 : La coagulation plasmatique et cibles d'action des principaux anticoagulants.....	15
Figure 6 : Le TQ exprimé en INR en fonction de la concentration plasmatique de dabigatran.....	48
Figure 7 : Etude de corrélation entre logarithme du TP et le dosage fonctionnel chromogénique anti-Xa de rivaroxaban, réalisés sur ACL TOP® LAS 700	48
Figure 8 : Mesure du TP chez des patients traités par rivaroxaban sur ACL TOP® LAS 700.....	49
Figure 9 : Influence du rivaroxaban sur l'allongement du TQ selon le thromboplastineutilisé.....	49
Figure 10 : Etude de la corrélation entre le logarithme du TP et le dosage fonctionnel chromogénique anti-Xa de l'apixaban, réalisés sur ACL TOP® LAS 700.....	50
Figure 11 : Corrélation entre la concentration dabigatran et le TCA, réalisés sur ACLTOP®	51
Figure 12 : l'ECT en fonction de la concentration de dabigatran à l'état d'équilibre et après administration de multiples doses.....	57
Figure 13 : Corrélation entre le dosage du dabigatran réalisé par ECAII et LC-MS/MS au CHU de Bordeaux	58
Figure 14 : Mesure de l'activité antithrombine liée au dabigatran selon la méthode anticoagulante Hemoclot® Thrombin Inhibitors.....	59
Figure 15 : Droite de calibration de l'Hemoclot® pour le dabigatran après administration de 220 mg d'étxilate de dabigatran à des volontaires sains	59
Figure 16 : Corrélation entre le dosage du dabigatran réalisé par dTT maison et HPLCMS/MS au CHU de Bordeaux.....	61
Figure 17 : Comparaison de dosages du dabigatran par Hemoclot® et STA®-ECAII.....	61
Figure 18 : Principe simplifié du dosage de l'activité anti-Xa	63
Figure 19 : Courbe de calibration du Rotachrom® pour différentes concentrations en rivaroxaban	64
Figure 20 : Mesure de l'activité anti-Xa en fonction de la concentration en apixaban.....	64

Figure 21 : Etude de linéarité des méthodes de dosage « maison »	65
des différents AOD	65
Figure 22 : Mécanisme de coagulation sanguin.....	69
Figure 23 : Thrombogramme et les paramètres associés.....	72
Figures 24 : Evolution du thermogramme du TGT chez deux patients traités par dabigatran_(première dose T1, T2 4 jours plus tard, T3 à 1 semaine et T4 à 2 semaines).....	73
Figures 25 : Evolution des courbes du TGT chez deux patients traités par rivaroxaban (première dose T1, T2 4 jours plus tard, T3 à 1 semaine et T4 à 2 semaines)	74
Figure 26 : Le relai des anticoagulants.....	75
Figure 27 : l'administration d'idarucizumab à des volontaires sains	79
Figure 28 : Idarucizumab et dabigatran.....	80
Figure 29 : Mode d'action de l'Andexanet Alpha.	81
Figure 30 : Algorithme de prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD.....	85
Figure 31 : Le protocole réactualisé pour la gestion des AOD (GIHP) en cas d'hémorragie grave chez un patient traité par dabigatran (Pradaxa®).....	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les AOD sur le marché marocain	9
Tableau II : Les principaux facteurs de risques de thrombose	10
Tableau III : Les caractéristiques pharmacologiques des AOD.....	17
Tableau IV : Les indications des AOD selon la molécule et la posologie usuelle	19
Tableau V : Adaptation posologique chez population à risques hémorragique.....	22
Tableau VI : ISI AVK et ISI rivaroxaban selon le réactif.....	50
Tableau VII : Concentration en apixaban pour doubler le temps de coagulation.....	53
Tableau VIII : Influence des ADO sur les tests de coagulation	55
Tableau IX : Configuration utilisée pour le dosage du dabigatran sur ACL TOP® 700.	60
Tableau X : Configuration des dosages du rivaroxaban et apixaban sur ACL TOP®.....	66
Tableau XI : Les différents tests pour doser les AOD	68
Tableau XIII : Gestion péri-opératoire des AOD en fonction du risque hémorragique.....	90
Tableau XIV : Conduite à tenir en cas d'une chirurgie urgente	92

LISTE DES ANNEXES

Annexe A : Mot de l'ANSM

Annexe B : Le score clinique de Wells

Annexe C : Consensus d'expert sur la durée du traitement dans la MTEV

Annexe D : Classement ATC

Annexe E : Classification de la New York Heart Association (NYHA) de l'insuffisance cardiaque

Annexe F : Le score *HAS-BLED*

Annexe G : Le score CHA 2DS 2-VASc

Annexe H : Evaluation de la fonction rénale

Annexe I : Evaluation de la fonction hépatique (score de Child Pugh)

Annexe J : Carte du patient sous AOD

Annexe K : Carnet de suivi du patient sous AOD

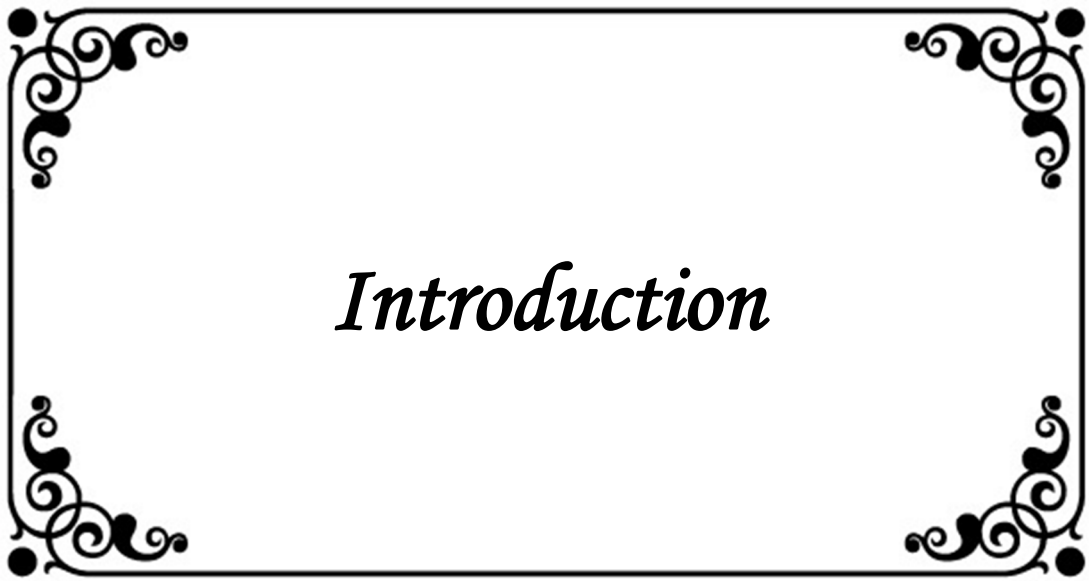
Annexe L : Les résultats des essais randomisés « AOD versus AVK »

Annexe M : Caractéristiques des méthodes disponibles pour mesurer la génération de thrombine

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Partie 1 : Etat de lieux des AOD	4
I. Révolution des anticoagulants	5
1. Un bref historique: A la recherche d'anticoagulant idéal	5
2. Evolution de la consommation des anticoagulants	7
3. Pharmaco-économie	8
II. La physiopathologie de la maladie thromboembolique (MTE).....	10
1. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV)	10
2. La maladie thromboembolique artérielle	11
III. Généralités sur les AOD	12
1. Présentation des AOD disponibles	13
2. Les propriétés pharmacologiques	15
3. Indications et posologies :.....	18
4. Iatrogénie des AOD	23
5. Les contre-indications.....	25
6. Les interactions médicamenteuses.....	27
IV. Education thérapeutique du patient	30
Partie 2 : Les essais cliniques	33
I. Description et résultats des essais pivots.....	34
1. AOD dans la TVP et l'EP	34
2. AOD dans la FA non valvulaire	35
II. Les études récentes	38
1. Einstein Choice	38
2. L'étude Compass	38
3. Etude sur FANV	39
4. Etudes chez sujets fragiles	39
5. Etude HOKUSAI VTE Cancer.....	39

Partie 3 : Surveillance et moyens de gestion de traitement sous AOD	40
I. Surveillance de patient sous AOD	41
1. Importance de surveillance de la fonction rénale	41
2. Importance de la surveillance de la fonction hépatique	41
II. L'intérêt de monitoring des AOD	42
1. Pourquoi faire un monitoring :	42
2. Quand réaliser un monitoring :	43
3. Phase pré-analytique	45
4. Le test de coagulation idéal	46
III. Les moyens de surveillance biologique des AOD	46
1. L' HPLC et le dosage des AOD	46
2. Tests d'hémostase usuels et effets des AOD	47
3. Tests spécifiques des AOD	56
IV. Test de génération de thrombine (TGT)	69
1. L'importance de la mesure de thrombine	69
2. Principe de test de génération de thrombine (TGT)	71
3. Les méthodes disponibles	71
4. Outil de compréhension de l'effet des AOD sur la coagulation	73
V. Les propositions de prise en charge de patient sous AOD	75
1. Les relais des anticoagulants	75
2. Moyens de réversion des AOD	77
3. Prise en charge de risque hémorragique	84
4. Prise en charge en cas de chirurgie	89
VI. Place des AOD par rapport au traitement conventionnel	94
1. Points forts des AOD	94
2. Points faibles des AOD	95
3. Avis des autorités sanitaires	95
Résumés	100
Annexes	104
Références bibliographiques Et webographies	114



La fibrillation atriale (FA) et la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) représentent les deux indications majeures de la maladie thromboembolique, justifiant l'instauration d'un traitement anticoagulant. Jusqu'à la fin de l'année 2008, l'arsenal thérapeutique est limité sur l'utilisation des inhibiteurs indirects de la coagulation. Dérivés hépariniques injectables ainsi qu'aux AVK *per os*. En dépit de leur efficacité largement démontrée depuis plusieurs décennies, ces médicaments demeurent une classe à haut risque, tout particulièrement avec les anti-vitamines K (AVK). Près de 50% des patients ne reçoivent pas ce traitement, par crainte des complications hémorragiques et les difficultés d'un suivi régulier destiné à maintenir l'INR dans des limites précises, quant aux héparines, administrables uniquement par voie parentérale exposent à des réactions immuno-allergiques de type thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et nécessitent une surveillance biologique des plaquettes, même si ce risque est moindre.

L'absence des héparines actives par voie orale et l'iatrogénie des AVK constituent des inconvénients indiscutables. Il devient donc facile de comprendre l'enjeu qu'amènent les recherches scientifiques à développer un anticoagulant idéal qui apporterait un avantage en termes d'efficacité et de sécurité de traitement.

Dans ce contexte, au cours des dernières années, de nombreux nouveaux anticoagulants sont apparus sur le marché, essentiellement d'origine synthétique. Parmi ces médicaments, les "nouveaux anticoagulants oraux" (NACO), désormais appelées "anticoagulants oraux directs" (AOD), du fait que ces médicaments sont actifs *per os* et ayant une action spécifique et **directe** sur des enzymes clés de la coagulation, soit facteur IIa pour dabigatran (Pradaxa®), soit le facteur Xa pour rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) et bientôt l'edoxaban (Lixiana®).

Ces médicaments se caractérisent par une pharmacocinétique dépendante de transporteurs (P-gp) et un métabolisme hépatique dépendant de systèmes enzymatiques, de la famille des cytochromes P450 (xabans) ou de glucuronyltransférase (dabigatran).

La variabilité pharmacocinétique intra et inter-individuelle semble limitée pour la plupart des patients. Sous ce prétexte, les industries pharmaceutiques ont été encouragées de présenter ces molécules auprès des autorités compétentes, pour deux intérêts principaux par rapport aux anticoagulants classiques ; prescription simplifiée à dose fixe et absence de surveillance de l'activité anticoagulante à l'instauration du traitement et/ou pour l'ajustement posologique. Ce confort est double pour le médecin et pour le patient.

Ce dogme est remis en cause. Après l'utilisation des AOD chez large échelle de population, les centres de pharmacovigilance ont enregistré des notifications des saignements majeurs voire mortels, résistants aux transfusions et aux traitements actuels, chez des patients montrant un surdosage médicamenteux. Ces enregistrements ont lancé des débats sur la nécessité de la surveillance de l'anticoagulation liée à ces molécules et la recherche des moyens d'antagonisation efficaces. De ce fait, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a mis en place une surveillance renforcée et publié une mise en garde sur les facteurs de risques hémorragiques de ce traitement [1].

Pour savoir s'il faut surveiller les AOD, il convient d'abord de connaître leurs mécanismes d'action, ainsi les différentes propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, sans passer à côté les études qui ayant permis l'extension de leurs AMM.

Pour répondre à notre problématique, notre travail sera organisé en trois parties : tout d'abord nous dresserons en première partie l'état des lieux sur les AOD. Brièvement nous aurons entamé ses propriétés pharmacologiques, leurs indications et interactions médicamenteuses avec la mise au point de la place de l'éducation thérapeutique pour une meilleure adhérence au traitement. Dans un deuxième temps nous aurons décrit les différentes études pivotales à l'origine de l'extension de l'AMM, ainsi que les études récentes. Puis, nous aborderons dans la troisième partie, le retentissement de ces nouveaux anticoagulants sur le bilan d'hémostase traditionnels et la mise en place des tests spécifiques et des tests globaux, à savoir le test de génération de thrombine (TGT). Et enfin, les essais thérapeutiques et les moyens de réversion à la base des recommandations de pratiques actuelles pour la gestion des circonstances critiques sous traitement AOD.



Partie 1 :
Etat de lieux des AOD

I. Révolution des anticoagulants

1. Un bref historique: A la recherche d'anticoagulant idéal

Jusqu'au XVIIIème siècle, la croyance forte répandue est que la coagulation sanguine était liée au froid ou à l'exposition du sang à l'air. Ce n'est que fin du XIXème siècle que les scientifiques découvrirent les facteurs de la coagulation, participant à l'invention de traitements anticoagulants au XXème siècle.

L'héparine a été la première molécule anticoagulante découverte par hasard en 1916 par *Mc Lean*, pendant son recherche à propos des phospholipides possédant les mêmes caractéristiques coagulantes de céphaline, il a eu la surprise de trouver que certaines substances entraînaient au contraire un allongement de temps de coagulation. La découverte de la séquence penta-saccharidiques dans les années quatre-vingt, permet de développer les HBPM à partir de HNF en 1980 puis le fondaparinux en 1990. Les AVK ont été découvertes dans les années 1920 aux Etats-Unis suite à la description d'une maladie intestinale hémorragique et mortelle survenant chez des bétails ayant ingéré du trèfle doux avarié dans lequel une moisissure s'était développée. En 1939, *Link* associa l'hémorragie à la présence de dicoumarol issu de la biotransformation de la coumarine dans le trèfle doux. Il a été administré pour la première fois chez l'être humain en 1941. La warfarine, premier AVK de synthèse en 1948, suite à la mise au point d'un raticide créant des hémorragies intestinales aiguës fatales chez ces animaux. La warfarine, d'une efficacité supérieure au dicoumarol a été administrée chez l'homme en 1955 [2].

Les prescriptions des AVK concernent plus de 1 million de personnes par an en France [3]. Ils sont responsables à la plus forte incidence d'hospitalisation, par lequel presque de 5000 décès annuels associés aux hémorragies ont été enregistrés[1]. Ils présentent de nombreuses limites, une variabilité de leurs propriétés anticoagulantes dépendant, des polymorphismes génétiques des patients, des traitements concomitants et de l'alimentation, une fenêtre thérapeutique étroite, un temps de latence long inadapté aux situations d'urgences, ainsi qu'une surveillance régulière [4]. Le *Times in Therapeutic Range* moyen (TTR : temps moyen passé avec un INR dans la zone thérapeutique) était de 63% du temps

sous traitement [5]. Ce qui démontre que ces patients passent un tiers du temps avec un INR soit trop faible exposant à un événement thromboembolique, soit trop élevé provoquant des complications hémorragiques. Ils ont largement indiqués dans différentes situations des événements thrombotiques. Plusieurs de ces indications requièrent une anticoagulation de longue durée, ce qui engendre un réel problème de santé publique, souvent chez les personnes âgées[6].

De nombreuses études sont élaborées par les laboratoires pharmaceutiques à la recherche d'un anticoagulant idéal alternatif des AVK. L'objectif est d'améliorer le rapport bénéfice/risque.

Les années 2000 voient l'apparition de deux nouvelles générations d'anticoagulants appelées *NACO*. Le terme Anglais ***Direct Oral Anticoagulants (DOAC)***, et en Français ***Anticoagulants Oraux Directs (AOD)*** est maintenant préféré, il a été proposé par *Barnes* en Juin 2015, puis il a été adopté au Sous-Comité (Control of Anticoagulant) du Congrès à Toronto de l'ISTH (International society on Thrombosis and Haemostasis) [7]. Elles ont été présentées comme ayant un profil d'utilisation simple pour une efficacité comparable aux AVK, avec une activité anticoagulante plus stable, ne nécessitant pas de surveillance.

Le **ximélagatran** développée depuis 1990 et commercialisée en Europe depuis mai 2004. Il a été la première molécule anti-FIIa indiquée en thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique. Cependant, il est retiré en 2006 en raison de son hépatotoxicité. Deux nouvelles molécules, le **dabigatran etexilate** (Pradaxa®) et le **rivaroxaban** (Xarelto®), viennent d'obtenir l'AMM en 2008-2009 en Europe et au Canada. Puis apixaban en 2012, et s'y ajoute en 2015 l'edoxaban [1].

Actuellement, une vingtaine de nouvelles molécules est en cours de développement (l'otamixaban, qui n'est actif que par voie parentérale ainsi l'erixaban, le betrixaban ou YM150 du laboratoire Portola Pharmaceuticals, le daroxaban d'Astellas Pharma, le TAK-442 du laboratoire Takeda sont autres agents anti-Xa actifs par voie orale [4].

Les enjeux financiers et de santé publique autour de ces traitements sont importants.

2. Evolution de la consommation des anticoagulants

Pour comparer les niveaux de consommation des médicaments, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi la dose définie journalière ou DDJ comme un étalon de mesure, afin d'éliminer les problèmes liés aux tailles de conditionnement et aux dosages différents d'une même substance active. Cette dose moyenne constitue une posologie de référence pour un adulte de 60 Kg dans l'indication principale de chaque médicament [1].

En novembre 2013, l'ANSM a présenté un état des lieux de l'utilisation des AOD :

« On constate actuellement un large recours à ces nouveaux médicaments en initiation de traitement. Ainsi, en moins d'un an, près de la moitié des patients débutant un traitement anticoagulant oral s'est vue prescrire un traitement par NACO ».

Selon le rapport de l'ANSM, la consommation des anticoagulants est augmentée au cours des années. Le nombre de patients recevant au moins un anticoagulant en 2011 est estimé à 2,6 millions contre 3,12 millions en 2013.

Les sujets traités par AOD sont en moyenne plus jeunes (71,3 ans) que ceux traités par AVK (73,7 ans). Les traitements anticoagulants oraux sont encore majoritairement les AVK (plus d'1 million de patients traités contre 265 000 pour les AOD). La consommation des héparines reste tout de même relativement stable. Les HNF sont moins utilisées que les HBPM concernant surtout une population plus âgée, par le fait qu'elles sont surtout prescrites en cas d'insuffisance rénale.

Les données françaises de novembre 2014 à novembre 2015, montrent que les derniers chiffres indiquent toujours une utilisation majoritaire des AVK. Pour les AOD, le rivaroxaban est le plus prescrit bien que le dabigatran soit commercialisé depuis un peu plus longtemps. Tandis que l'apixaban récemment commercialisé est presque autant prescrit que le dabigatran.

Les données de ventes annuelles montrent que les ventes d'anticoagulants oraux sont doublées entre 2000 et 2012, avec une croissance nettement plus marquée à partir de 2011. Les ventes des AVK ont doublées entre 2000 et 2012, mais ils ont commencé à décroître en

2012. Par contre les ventes des AOD ont progressé très rapidement depuis leur introduction sur le marché français en 2009, et surtout depuis 2012.

Les différentes contraintes de traitement par AVK peuvent expliquer l'évolution de la prescription vers les AOD. Cependant, la réalité montre que le risque hémorragique reste toujours. En avril 2013, quatre cas de décès à cause Pradaxa® ont été déclarés (Annexe A)[8]. Ainsi la baisse du service médical rendu en prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) en chirurgie orthopédique programmée et des AVC et en prévention des ES chez les patients adultes atteints de FANV ont très probablement contribué à la baisse d'utilisation des AOD [9].

3. Pharmaco-économie

Les prix des AOD varient selon le pays de commercialisation ; ils sont plus chers en Suisse qu'au Canada, la France se situe dans la fourchette basse de prix [10].

En 2016, des analyses coût/efficacité de 19 études couvrant onze pays européens et le Canada, sont faites en prenant en compte le prix des médicaments, les coûts de monitoring, comparant les AOD aux AVK, et aussi les AOD entre eux.

Le dabigatran à forte dose et l'apixaban ont les meilleurs rapports [10], tandis que le rivaroxaban rentre dans le "Top Ten" des médicaments les plus coûteux [11]. La conclusion extraite de ces analyses était que les AOD possèdent un ratio coût/efficacité acceptables en Europe et au Canada[11].

Comparant ces chiffres des AOD (accidents iatrogéniques inclus) avec le prix direct et indirect des AVK, le coût est sensiblement identique [12].

Au Maroc, le taux de remboursement des AOD selon l'ANAM (Agence Nationale d'Assurance Maladie) est de 65 % (Tableau I). Le prix de Sintrom® (seul AVK commercialisé au Maroc) à 4 mg en boîte de 10 comprimés quadrisécables est 17.90 DH et le prix de l'analyse d'International Normalized Ratio (INR) et Taux de prothrombine (TP) sont aux environs de 50 DH [13].

Tableau I : Les AOD sur le marché marocain [14, 15]

	Dosage en mg	Boite	PPV en DH	PH en DH	Remboursabilité (Cnops)
Pradaxa®	150	60 géll	1002.00	723.00	Non
	110	60 géll	1026.00	748.00	
		30 géll 10 géll	531.00 197.60	353.00 123.50	
Xarelto®	20	28 Cp	984.00	704.00	Oui
		14 Cp	529.00	352.00	
	15	42 Cp 14 Cp	1326.00 529.00	1056.00 352.00	
Eliquis®	5	200	2323.00	1979.00	Non
		60	960.00	679.00	
		20	338.00	225.00	
Eliquis®	2,5	60 Cp	960.00	679.00	Non
		20 Cp	338.00	225.00	
		10 Cp	188.50	117.80	

Cp : comprimés, CNOPS : Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale, DH : Dirham, géll : gélules, PH : Prix Hospitalier, PPV : Le Prix Public de Vente.

II. La physiopathologie de la maladie thromboembolique (MTE)

Les affections thromboemboliques touchent l'ensemble du système vasculaire (artères ou veines). Elles sont dues à l'existence d'un caillot sanguin qui entraîne l'obstruction complète ou partielle de la lumière des vaisseaux (thrombose), qui peut migrer en périphérie (embolie). Elles se produisent souvent chez des personnes ayant des facteurs déclenchant, il est possible donc d'agir sur certains facteurs (Tableau II).

Tableau II : Les principaux facteurs de risques de thrombose [16]

Facteurs transitoires	Facteurs liés au patient	Facteurs liés à une Pathologie	Facteurs modifiables
<ul style="list-style-type: none"> - Alitement prolongé ; - Post chirurgie (surtout orthopédique, carcinologique) ; - Fractures ; - Grossesse et postpartum ; - Traumatisme de l'endothélium veineux (cathéter, chirurgie) ; - Voyages prolongés. 	<ul style="list-style-type: none"> - Âge ; - Antécédent d'AVC/AIT ou de TVP/EP ; - Obésité. 	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrillation atriale ; - Hypertension artériel ; - Diabète ; - Anomalie de l'hémostase - Insuffisance cardiaque décompensée ; - Cancer évolutif ; - Athérosclérose ; - Insuffisance veineuse Chronique (varices). 	<ul style="list-style-type: none"> -Tabac ; - Contraceptifs Oestroprogestatifs ; -Traitement hormonal substitutif (THS) de la Ménopause.

La MTE est une pathologie **fréquente et grave** mettant en jeu un pronostic vital et une prise en charge rapide. Elle semble également augmenter à cause du vieillissement de la population. On distingue :

1. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

La MTEV regroupe la thrombose veineuse profonde (TVP) et sa complication immédiate, l'embolie pulmonaire (EP), sont donc considérées comme deux facettes cliniques d'une même pathologie [17].

La TVP est due à un ralentissement du flux veineux lié à une *stase veineuse* et/ou à l'activation localisée de *la coagulation* associée à *une atteinte de sous l'endothélium*

veineux (triade de Virchow). Elle peut affecter n'importe quelle partie du réseau veineux mais les manifestations les plus fréquentes concernent les sites de bas débit (les membres inférieurs). Il provoque **des symptômes unilatéraux** se traduisant le plus souvent par : une douleur brutale et localisée ; une crampe ou sensation de « jambe raide » ; un œdème et/ou une inflammation locale de la jambe (rougeur et chaleur) [16].

Une fois formé, le thrombus peut se détacher de la paroi vasculaire et migre le long du réseau veineux jusqu'à une artère pulmonaire via la veine cave inférieure. Cette extension est à l'origine d'une EP souvent **fatale** [17]. Sa gravité dépend de l'importance de la partie du poumon normalement irriguée par l'artère obstruée et de l'état cardiaque et respiratoire de l'individu. La partie du poumon lésée ne peut plus fournir d'oxygène à l'organisme. Le diagnostic de l'EP est souvent méconnu en raison du polymorphisme de ses manifestations. Elle entraîne une apparition soudaine d'une douleur d'un côté du thorax augmente à l'inspiration, d'une dyspnée brutale, plus rarement d'une toux et d'hémoptysie.

Le score clinique de *Wells* (Annexe B) évalue le niveau de probabilité des signes cliniques à se traduisant en une thrombose veineuse. Dans tous les cas, il est indispensable de confirmer le diagnostic par des examens d'imagerie en urgence. **Le traitement anticoagulant** doit être commencé dès le diagnostic établi ou en attendant la confirmation du diagnostic en absence de risque hémorragique élevé[18]. La durée de l'anticoagulation dépend des facteurs de risque associés (Annexe C). Le traitement est basé sur l'administration d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins cinq jours, puis un relais de l'anticoagulation par voie orale pendant au moins trois mois.

2. La maladie thromboembolique artérielle

Elle correspond à la formation d'un thrombus au niveau d'une artère ou du cœur (FA). Ce thrombus peut migrer vers une artère du cerveau, donne des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou vers des artères périphériques comme les membres inférieurs, donne un artériopathie oblitérant des membres inférieurs (AOMI). Il peut aussi se constituer au niveau des coronaires, donne le syndrome coronarien aigu (SCA).

- La fibrillation auriculaire ou atriale (FA): C'est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent. Elle est due à une dépolarisation anarchique et rapide de cellules ou groupes de cellules myocardiques, se traduisant par un pouls irrégulière. Son déclenchement requiert deux conditions simultanées ; un trouble de la conduction et un trouble de l'excitabilité atriale. Le déséquilibre de l'activité mécanique auriculaire favorise la stase du flux sanguin intracardiaque et la formation d'un thrombus, qui est susceptible d'entraîner une embolie artérielle, particulièrement dans l'oreillette gauche. Ce thrombus peut migrer spontanément, ou à la faveur de retour en rythme sinusal. Les localisations les plus habituelles sont les artères cérébrales (AVC) et les artères des membres inférieurs.
- **La FA** est dite non valvulaire (FANV) en cas d'absence de sténose mitrale rhumatismale, de bioprothèse ou de prothèse valvulaire mécanique, ou de réparation valvulaire mitrale.
- **L'AVC** est provoqué par une défaillance brutale de la circulation sanguine, suite à l'obstruction ou à la rupture d'un vaisseau sanguin, irriguant une zone plus ou moins importante du cerveau. Les conséquences sont très variables, la plupart des gens gardent des séquelles, dont sa gravité va dépendre de l'étendue des zones cérébrales touchées et des fonctions qu'elles contrôlent. L'AVC aigu est le plus fréquent provoqué par une ischémie, les autres sont d'origine hémorragique ou méningée.
 - ✓ **Les AVC ischémiques** ou infarctus cérébral : L'interruption de la circulation du sang est due à un **caillot** qui bouche une artère à destination du cerveau, sa principale cause est **l'athérosclérose**. Parfois, le caillot sanguin s'est formé à distance du cerveau et a été véhiculé par le sang (l'embolie cérébrale).
 - ✓ **Les AVC hémorragiques** : C'est la forme la plus grave. L'arrêt de la circulation du sang est résulté de la **rupture** d'une artère du cerveau, souvent causé par une **tension artérielle élevée** de longue durée.

III. Selon l'OMS, la MTE constitue un problème majeur de santé publique en termes de **morbi-mortalité**[19]. Le traitement de référence repose sur le traitement anticoagulant dont l'objectif est de prévenir la constitution du thrombus et/ou sa migration thromboembolique vers l'arbre artériel pulmonaire, cérébrale ou vers le cœur [20].

III. Généralités sur les AOD

1. Présentation des AOD disponibles

Les AOD sont des petites molécules de synthèse administrées per os, classés en fonction de leur cible en[1, 21]:

- Inhibiteurs directs de Facteur II activé (FIIa) ou thrombine, dont la dénomination commune internationale se termine par «-gatran».
- ✓ Le dabigatran étexilate Pradaxa® (ATC : B01AF07) : C'est le seul représentant de cette classe, développé par le laboratoire "*Boehringer Ingelheim*". Il est disponible en trois dosages: 75, 110 et 150 mg sous forme des gélules.

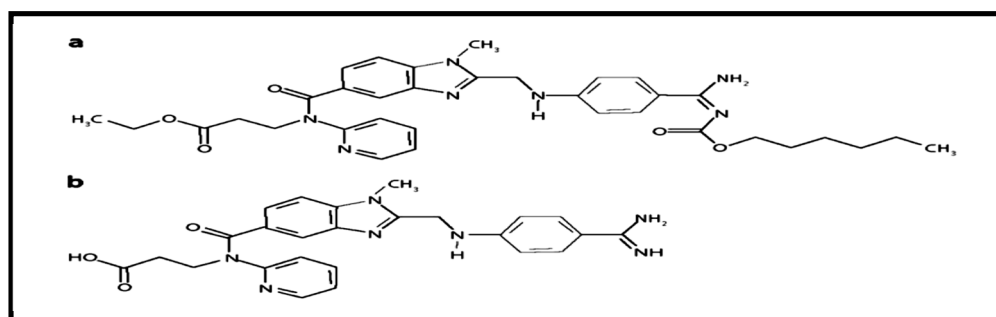


Figure 1 : Structure chimique de dabigatran etexilate Pradaxa® (a) et dabigatran (b) [22]

- Inhibiteurs directs de Facteur X activé (Xa) ou facteur de Stuart activé, dont la dénomination commune internationale se termine par «-xabans» :
- ✓ Le rivaroxaban Xarelto® (ATC : B01AF01) : Il est commercialisé par "*Bayer Santé*". C'est le chef de file de cette génération. Il est disponible sous forme de comprimé en quatre dosages : 2,5 mg (uniquement à l'hôpital), 10, 15 et 20 mg.

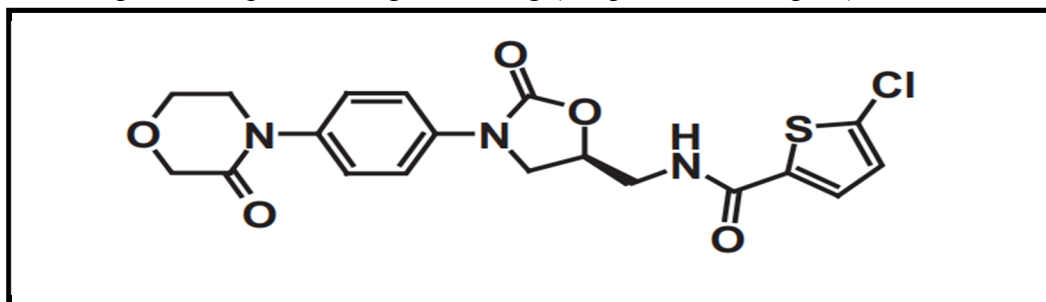


Figure 2 : Structure chimique du rivaroxaban Xarelto® [23]

- ✓ L'apixaban Eliquis® (ATC : B01AF02) : Il est sous la tutelle de "Bristol-Myers Squibb" en partenariat avec "Pfizer", disponible sous forme de comprimés pelliculés de 2,5 et 5 mg.

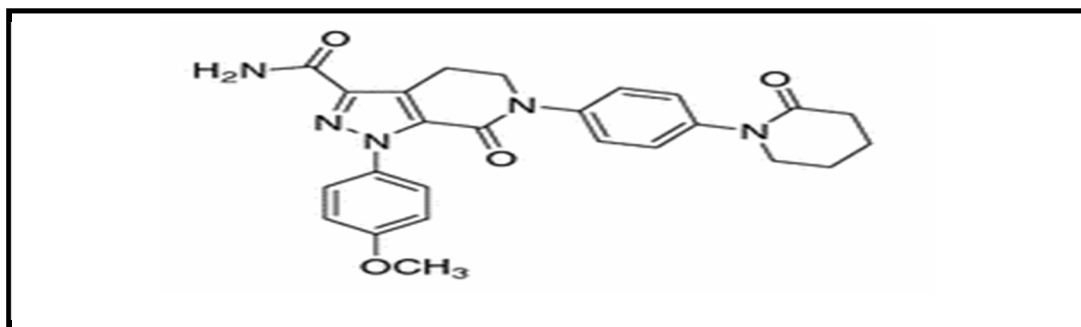


Figure 3 : Structure chimique de l'apixaban Eliquis® [24]

- ✓ L'Edoxaban Lixiana®: Il est développé par l'industrie "Daiichi Sankyo". Le CHMP de l'EMA a recommandé son autorisation en Europe au début 2015. En septembre 2016, il est autorisé sa commercialisation au Japon, au Royaume-Unis, en Suisse, en Allemagne et pays bas [25]. D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP), les comprimés existent en trois dosages ; 15, 30 et 60 mg.

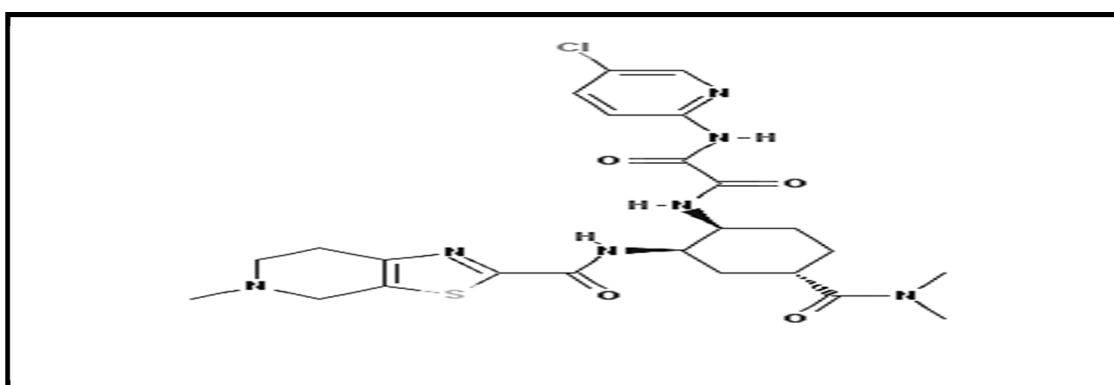


Figure 4 : Structure chimique de l'Edoxaban Lixiana® [26]

2. Les propriétés pharmacologiques

Les AOD représentent une classe hétérogène de molécules en termes de mécanisme d'action et des caractéristiques pharmacocinétiques.

2.1. Mode d'action

L'hémostase assure la prévention et l'interruption des saignements lors d'une brèche vasculaire, en trois phases successives ; l'hémostase primaire, coagulation et la fibrinolyse.

La coagulation est un système composé d'une **voie intrinsèque** et d'autre **extrinsèque**, aboutit à la formation d'un **réseau de fibrine insoluble**, suite à l'activation d'une cascade de zymogènes et de leurs cofacteurs dans un ordre bien déterminé, en trois temps ; initiation, propagation et formation de caillot. Les derniers facteurs (X, Stuart ; II, prothrombine et I fibrinogène) revêtent un intérêt particulier pour contrôler la formation du caillot.

L'action des **anticoagulants** intervient au niveau de la **coagulation** par différents mécanismes. Deux cibles de choix font l'objet d'une inhibition spécifique, FIIa et FXa.

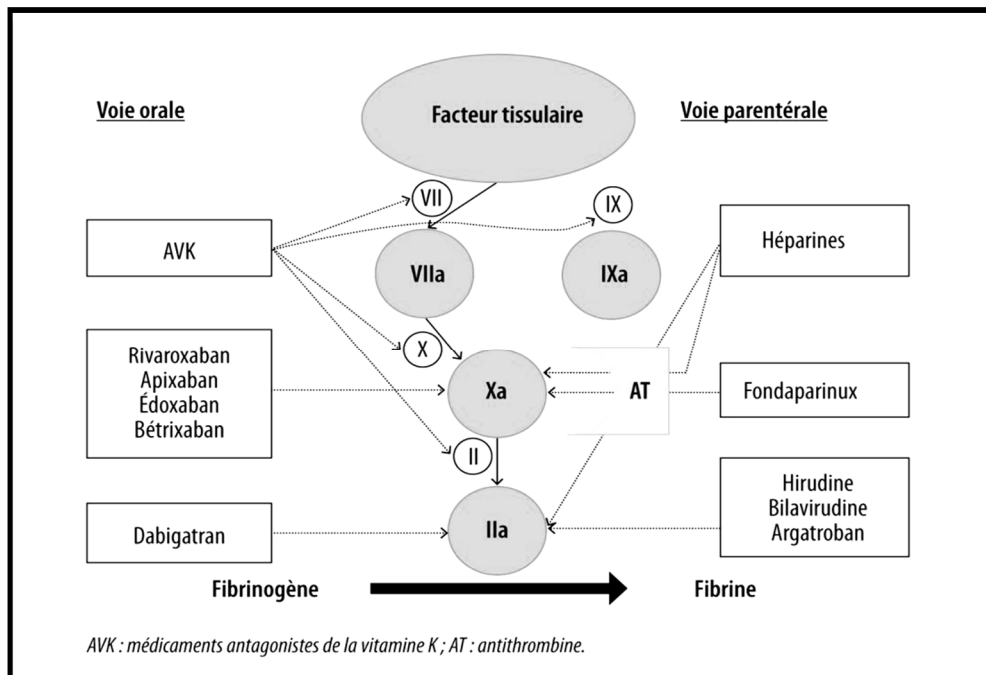


Figure 5 : La coagulation plasmatique et cibles d'action des principaux anticoagulants[3]

Plusieurs molécules ont été développées, possédant une biodisponibilité par voie orale et se liant sur le site actif des sérines protéases de facteur qu'elles vont cibler [3, 27] :

- Le dabigatran inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible, se fixe au niveau du site actif de FIIa libre mais également liée. La capacité à inhiber la thrombine attachée à la fibrine est un avantage théorique important, puisque cette thrombine peut participer à l'extension du thrombus.
- Les xabans sont des inhibiteurs compétitifs directs hautement sélectifs et réversibles du FXa libre ainsi lié au caillot et au complexe de la prothrombinase.

2.2. Propriétés pharmacocinétiques

Outre leur mécanisme d'action ciblé soit sur le FIIa, soit sur le FXa, les AOD se distinguent également par leurs propriétés pharmacocinétiques. Les AOD ont été développés et mis sur le marché pour et grâce à leurs propriétés pharmacologiques. Une faible variabilité inter-individuelle renforcée par une faible variabilité intra-individuelle. Des interactions médicamenteuses bien moins nombreuses. Administration orale. En plus, une demi-vie suffisamment longue pour autoriser une prise quotidienne unique la plupart du temps, et suffisamment courte pour ne pas risquer d'accumulation de la molécule ou de trop compliquer la prise en charge des chirurgies [28]. Ces propriétés présentent d'après les études cliniques, une excellente prédictive de l'effet associé à un domaine de concentration efficace étendu, en dessous du seuil hémorragique, se traduisent en pratique par la possibilité pour un même dosage d'obtenir le même effet protecteur du risque de thrombose sans majorer le risque hémorragique, quel que soit le malade.

Les données pharmacocinétiques proviennent d'études menées auprès de volontaires sains, de patients atteints de FA ou de patients dont la chirurgie orthopédique est programmée :

Tableau III : Les caractéristiques pharmacologiques des AOD[29, 30].

	Dabigatran RE-LY	Rivaroxaban ROCKET-AF	Apixaban ARISTOTLE	Edoxaban ENGAGE[31]
Prodrogue	Oui	Non		
Biodisponibilité (BD)	6,5 %	< 15 mg : 80-100% ≥ 15mg pendant le repas : 100%	50 %	62,2 %
Influence de la nourriture sur l'absorption et la BD	Pas d'effet. ⇒Prise au cours ou en dehors des repas.	≥ 15 mg : ⇒ Prise au cours des repas uniquement	⇒Prise au cours ou en dehors	⇒prise au cours ou en dehors des repas.
Influence de l'intégrité de la gélule ou du comprimé	Ne pas ouvrir les gélules ou les mâchées (la BD est accrue de 75 %).	Pas d'influence : Peut être écrasé et mélangé à un repas liquide et administré par sonde gastrique		
Variabilité intra et inter individuelle	30 - 40 %.	30 à 40 % ; 70% en post-opératoire	30 %	20%
LPP	34-35 %	92-95 %	87 %	55 %
Métabolisme	conjugaison et substrat de la P-gp.	CYP3A4 et 2J2 ; substrat de la P-gp.	CYP3A4 ; Substrat de la P-gp et PRCS.	conjugaison ou CYP3A4, substrat P-gp
Demi-vie	11-17h	5-9h (↑sujets âgés)	12 h	10-14 h
Tmax/ Tmin	0,5-2h /12-24h	2-4 h/16-24h	3-4 h/16-24h	0,5-1 h
Facteurs d'↑de AUC	IR ; Age ; Faible poids.	IR ; Age ; IH	IR ; Age Faible poids	IR ; Petit poids
Élimination rénale et Biliaire	85 % active 15%	66 % (33% active) 33%	28 % 72%	35,4 % 62,2 %
Hémodialyse	Possible	Non	Peu efficace	Non

AUC : Area Under the Curve, IH : Insuffisance Hépatique, IR : Insuffisance rénale, LPP : Liaison aux protéines plasmatiques.
PRCS : Breast Cancer Resistance Protein

Le dabigatran etexilate est une prodrogue. Après administration *per os*, la molécule est rapidement absorbée et convertie en dabigatran par hydrolyse catalysée par des estérases plasmatique et hépatique.

3. Indications et posologies :

3.1. Indications 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.

Les AOD actuellement disponibles ne possèdent pas les mêmes indications. Leur utilisation a été longtemps limitée en **prévention primaire** à *faible dose* des **EDEV**, chez les adultes bénéficiant d'une chirurgie orthopédique programmée pour PTH ou PTG. A noter que l'anticoagulation est débutée après la chirurgie à des temps différents selon la molécule, le dabigatran après 1 à 4 h, le rivaroxaban 6 à 10 h et l'apixaban 12 à 24 h.

Au fil des résultats des essais de bonne qualité méthodologique, comparant ces nouvelles molécules à la warfarine, des nouvelles recommandations alternative aux AVK ont été préconisées par l'Haute autorité de santé (HAS) [28] :

- Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints FANV, soit un score $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ pour les femmes ou ≥ 1 pour les hommes et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque (antécédent d'AVC, AIT ou ES ; FEVG < 40% ; insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA \geq II) ; âge \geq 75 ans ; âge de plus de 65 ans associé à un diabète de type 2, une coronaropathie ou hypertension artérielle).
- Traitement des TVP et EP, et prévention de récurrences chez l'adulte. D'ailleurs, lors d'un traitement initial, l'utilisation des AOD varie selon les molécules, en fonction des schémas utilisés lors des essais cliniques ; héparinothérapie initiale puis AOD pour dabigatran et edoxaban, mais traitement d'emblée pour rivaroxaban et apixaban facilitant la prise en charge en milieu ambulatoire [32].

A la différence des AOD **Xarelto® 2,5 mg** a reçu en mars 2013 un avis favorable de l'EMA dans la prise en charge des patients adultes suite à un **SCA**, en coadministration avec l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec l'AAS plus du clopidogrel ou la ticlopidine, pour la **prévention des événements athérombotiques**, avec élévation des

biomarqueurs cardiaques. Néanmoins aux États-Unis, Food and Drug Administration (FDA) n'avait pas retenu la demande d'extension du rivaroxaban dans cette indication[27].

En plus, des données de l'étude prospective contrôlée comparée le rivaroxaban et la warfarine respectivement chez 57 et 59 patients présentant une thrombose associée ou non à un lupus, ont démontré une non-infériorité de rivaroxaban sur l'intensité de l'anticoagulation jugée sur le test de génération de thrombine. Le groupe du 14^{ème} Congrès international sur les anticorps antiphospholipide conseille le recours aux AOD dans le traitement de syndrome antiphospholipides (SAPL), en cas d'intolérance ou de mauvais contrôle de l'effet anticoagulant de coumadine [33].

Tableau IV : Les indications des AOD selon la molécule et la posologie usuelle

Indication AOD	Prévention des ETEV en chirurgie orthopédique majeure :	Prévention des AVC et des ES chez des adultes atteints de FANV :	Traitement des TVP et des EP et prévention de leurs récurrences :
Dabigatran	2 gélules de 110 mg en seule prise, durant : - 10 jours: PTG - 28-35 jours : PTH	1 gélule de 150 mg en 2 prises au long cours.	2 gélules de 150 mg en 2 prises jours après anticoagulation par voie parentérale pendant au moins 5.
Rivaroxaban	1 comprimé de 10 mg par jour pendant : - 14 jours : PTG - 35 jours : PTH	1 comprimé de 20 mg par jour pendant 1 an.	2 comprimés de 15 mg en 2 prises de Jour 1 à Jour 21 puis 1 comprimé de 20 mg par jour (*).
Apixaban	2 comprimés de 2,5 mg en 2 prises par jour pendant : - 10-14 jours : PTG - 32-38 jours : PTH	1 comprimé de 5 mg en 2 prises par jour au long cours.	Curatif : 2 comprimés de 5 mg 2 prises les 7 premiers jours puis 5 mg (3-6 mois) selon le risque de récurrence, puis, Prévention de récurrence : 2,5 mg en 2 prises.
Edoxaban	Non indiqué	60 mg en 1 seule prise par jour	60 mg en seule prise par jour

(*) Un nouveau conditionnement de rivaroxaban sous forme d'un Kit, assemblant **42 comprimés à 15 mg et 7 comprimés à 20 mg** est récemment disponible en France [21].

L'administration 1 ou 2 fois par jour est guidée par **les résultats** des études de **phase II** (rapport efficacité/sécurité). La **dose** et le **nombre de prises** quotidiennes doivent être adaptés en fonction **des indications** et l'**état clinique** du patient pour un même anticoagulant et selon l'**anticoagulant** pour une même indication, ce que peuvent exposer à un risque d'erreur médicamenteuse. Pareillement La **durée** du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du **rapport bénéfice/risque** [34].

3.2. Cas particulières et adaptation des doses

Tous les anticoagulants rencontrent les mêmes problèmes ; adaptation de la dose ou non, durée du traitement, association des antiplaquettaires et autres traitements et alimentation.

Pour les AOD, l'ajustements des posologies devront être établis pour certaines situations particulières en fonction d'état physiologique et des associations médicamenteuses [11]. Les quatre grandes catégories de populations particulières sont les patients en insuffisance rénale, hépatiques, patients âgés, et/ou ceux de poids extrêmes (Tableau V).

3.2.1. Patients insuffisants rénaux :

Les AOD sont tous éliminés par voie rénale sous forme active ou inactive, selon un pourcentage variable. Il existe **un risque d'accumulation**, donc **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 de « vie réelle » [35]. Pour le dabigatran, où son élimination est presque exclusivement urinaire, la demi-vie et l'AUC sont multipliées respectivement par 2 et par 6 en cas d'insuffisance rénale sévère. Pour les xabans, une diminution de fonctionnalité rénale est corrélée à une augmentation des concentrations plasmatiques du produit. Ainsi, en cas d'insuffisance rénale sévère, les AUC du rivaroxaban et de l'apixaban sont augmentées, respectivement de 65 et de 45 % [36].

Des diminutions de doses sont préconisées en cas d'insuffisance rénale modérée Clcr évalué entre 30 et 50 ml/min pour tous les AOD, sauf l'edoxaban, Clcr entre 15–50 ml/min[37].

3.2.2. Patients insuffisants hépatiques :

Le foie est l'usine de synthèse de la plupart des facteurs de la coagulation. 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. L'insuffisance hépatique ne modifie pas de manière significative les propriétés pharmacocinétiques de dabigatran. Néanmoins, les patients avec une valeur d'enzymes hépatiques supérieurs à deux fois la norme ont été exclus dans toutes les études cliniques. Selon ces études, le dabigatran n'est pas recommandé chez cette population [38]. En cas d'insuffisances hépatiques légers à modérés (Child-Pugh A et B, Annexe I) sans coagulopathie associée, le rivaroxaban peut être utilisé avec prudence en chirurgie orthopédique majeure mais reste contre-indiqué dans la FA et la MTEV. Par contre, quelle que soit l'indication, il est recommandé d'utiliser avec précaution l'apixaban et l'edoxaban sans modification posologique dans cette population [38].

3.2.3. Patients âgés :

Il s'agit d'un vaste sujet qui fait débat depuis la mise sur le marché des AOD. Les patients âgés, fragiles sont souvent exclus des études alors que la population vieillisse.

Quelques études pharmacologiques réalisées montrent que à dose égale, l'exposition au médicament est augmentée de 40% à 50% chez les sujet âgés par rapport aux sujets jeunes, d'où l'élévation de risque hémorragique [39]. Cependant, l'âge ne constitue pas à proprement dite, une source de variabilité. L'augmentation du risque s'explique par des facteurs associés à l'âge. L'augmentation de la fréquence des **comorbidités** source de **polymédications** (interactions médicamenteuses). Les **troubles cognitifs** qui peuvent diminuer l'observance. Des **modifications physiologiques** sont aussi perçues, comme ***un poids plus faible***, une ***hypoalbumnémie***, une ***variabilité dans l'absorption*** des médicaments et une ***altération de la fonction rénale ou hépatique*** [40].

Des adaptations posologiques sont envisagées, pour le dabigatran et pour l'apixaban chez, mais pas pour le rivaroxaban et l'edoxaban [21].

3.2.4. Patients de poids extrêmes (≤ 50 kg ou ≥ 110 kg) :

Le volume de distribution des médicaments anticoagulants sont liés aux poids de l'individu. Pris de façon isolée, le poids ne semble pas jouer un rôle majeur dans la pharmacocinétique.

Pour un patient de poids $>$ à 120 kg, il n'y a pas de données disponibles, ces individus ont été exclus des études. Pour ceux de poids est $<$ 60 kg, l'exposition est diminuée d'environ 25 à 30% [41]. Une réduction de la dose est conseillée pour l'apixaban et l'edoxaban. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les rivaroxaban et dabigatran (Swissmedic).

Tableau V : Adaptation posologique chez population à risques hémorragique

Indication	Adaptation posologique	Situations à risque
Prévention des ETEV post-chirurgie	Pradaxa® 75mg ; 2 gélules en une seule prise journalière.	-Age ≥ 75 ans ; - Insuffisance rénale modérée (Clcr = 30-50 ml/min) ; -Administration concomitante à inhibiteurs faibles à modérés de la P-gp (vérapamil, amiodarone, quinidine) ; -Gastrite, autre cas à un risque hémorragique.
	Pradaxa® 75mg une gélule quotidienne	Insuffisance rénale modérée + vérapamil
Traitement de MTEV, prévention de récurrences.	Pradaxa® 110 mg, 2 prises par jour.	-Age ≥ 80 ans ; -Traitement concomitant par du vérapamil.
	Lixiana® 30 mg en une seule prise journalière.	-Insuffisance rénale modérée ou sévère ; -Poids faible ≤ 60 kg ; -Traitement concomitant par les inhibiteurs de la P-gp : ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole.
Prévention de l'AVC et de l'ES associé à une FANV.	Pradaxa® 110 mg ; deux prises par jour.	-Age ≥ 80 ans ; -Traitement concomitant par du vérapamil.
	Xarelto® 15 mg par jour.	-Insuffisance rénale modérée (Clcr = 30-49 ml/min) ou sévère (Clcr de 15 à 29 ml/min).
	Eliquis® 2,5 mg ; deux fois par jour.	Créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dl en association à au moins une des caractéristiques suivantes : Age ≥ 80 ans ; Poids corporel ≤ 60 kg ; insuffisance rénale sévère (Clcr de 15 à 29 ml/min).
	Lixiana® 30 mg en une seule prise journalière.	-Insuffisance rénale modérée ou sévère ; -Poids faible ≤ 60 kg ; -Traitement concomitant par les inhibiteurs de la P-gp : ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole.

Clcr : clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault.

4. Iatrogénie des AOD

4.1. Hémorragie

L'utilisation inappropriée des AOD, comme tous les médicaments antithrombotiques peut exposer à des complications hémorragiques, spontanées ou secondaires à un traumatisme, à un surdosage ou à une chirurgie urgente, éventuellement graves.

La métaanalyse des différents essais randomisés en 2012, menés chez des patients traités pour une FANV, montraient que le risque d'**hémorragie grave** persiste. La fréquence d'hémorragies majeures ou sévères, voire mortelle signalées avec les AOD est similaire ou légèrement inférieure à ceux observée avec les groupes traités par la warfarine, plus spécialement au niveau du **système digestif**. Par contre, l'incidence des **hémorragies cérébrales** les plus graves en termes de mortalité ou de séquelles est réduite [42].

Pour évaluer le risque relatif pour chaque molécule, la comparaison entre les essais cliniques est difficile, du fait de populations non identiques ou de définitions variables des événements hémorragiques.

Une étude réalisée à partir des bases de données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie d'hospitalisation et du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information permettait de mettre en évidence **une utilisation inapproprié** des AOD à l'origine des hémorragies graves par une partie des patients, en tenant compte des adaptations de dose et des contre-indications. Ainsi, des données recueillies sur le dernier trimestre 2012 montraient qu'une part des patients prend de façon concomitante **des médicaments majorant le risque hémorragique** et que 10 % de ces patients âgés de 80 ans ou plus, sont initiés leurs traitement **sans surveillance** de leur **fonction rénale**,[42]. Face à cette problématique, l'ANSM a été rappelé aux médecins en Avril 2012 dans un communiqué de presse l'importance d'une surveillance étroite de la fonction rénale chez les personnes âgées, principalement en cas de traitement par dabigatran.

Les AOD doivent être utilisés avec prudence chez **sujets à risque hémorragique accru** (syndromes hémorragiques; hypertension artérielle sévère non contrôlée ; maladie gastro-intestinale sans ulcération active ; rétinopathie vasculaire ; ou antécédent de saignement

pulmonaire), chez le **patient cirrhotique** avec insuffisance hépatique légère ou modérée, et **en situations susceptibles de majorer le saignement** (un âge avancé ≥ 75 ans ; une insuffisance rénale ; un poids corporel extrêmes ; certaines associations médicamenteuses ; des pathologies ou interventions chirurgicales à un risque hémorragique) [28].

Des mesures spécifiques doivent donc être définies pour la prise en charge de telles complications, et le risque hémorragique doit être pris en compte en cas de chirurgie ou d'acte invasif en urgence. La balance entre le bénéfice du traitement et un risque hémorragique est délicate. Plusieurs scores et algorithmes de durée de traitements anticoagulants ont été développés afin d'optimiser le traitement et d'estimer la survenue de saignement qui doivent faire partie de toute stratégie thérapeutique. Parmi le plus connus est **score HAS-BLED** (Annexe F).

4.2. Thrombose

Les événements thromboemboliques ne sont pas rares, apparaissent le plus souvent après l'arrêt des anticoagulants et non en cours de traitement. Ce risque peut être évalué par le **score CHA2DS2-VASC** dans le cadre de FA (Annexe G).

En 2014 deux travaux de pharmaco-épidémiologie **en vie réelle** étaient publiés sur le site de l'ANSM. L'étude (NACORA-BR : Nouveaux AntiCOagulants et Risques Associés) réalisée par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés CNAM-TS, ne montrait pas une augmentation de risques hémorragique ou thrombotique du groupe AOD versus AVK. Ainsi, les patients débutant un traitement à faible dose d'AOD étaient plus âgés et globalement plus à risques hémorragique ou thrombotique artériel par rapport à ceux débutants leur traitement à forte dose. L'étude énoncée par l'ANSM (NACORA-switch) ne montrait pas d'excès des hémorragies majeurs chez les sujets qui passaient d'un traitement AVK vers un AOD, comparant à ceux qui restaient sous AVK [43].

4.3. Autres effets indésirables

Outre le risque hémorragique ou thrombotique, d'autres effets indésirables sont confrontés [28, 29] :

- Anomalies de la fonction hépatique, plus fréquentes avec le dabigatran. Augmentations des taux de transaminases avec le rivaroxaban, d'après la base de pharmacovigilance de l'OMS ;
- Des cas d'insuffisance rénale. La néphrotoxicité n'a pu à ce jour être établie ;
- Troubles gastro-intestinaux : diarrhées, nausées, dyspepsie avec dabigatran expliqué par l'addition d'acide tartrique afin d'améliorer sa biodisponibilité ;
- Ulcère de l'œsophage avec dabigatran probablement liés à une mauvaise administration (ouverture des gélules, prise avec une trop faible quantité d'eau) ;
- Des réactions allergiques : affections cutanées fréquentes avec edoxaban ;
- Une augmentation du taux annuel d'infarctus de myocarde sous dabigatran et de la tachycardie sous rivaroxaban contre AVK, ont été rapportée par une métaanalyse ;
- Atteinte neurologique : vertiges, syncope (rivaroxaban), confusion (apixaban) ;
- Des cas de thrombopénie et d'anémie.

5. Les contre-indications

Les AOD sont contre-indiqués dans les cas suivants [28, 29] :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Insuffisance rénale sévère (**Clcr <30 ml/min**) sous **dabigatran**, les données cliniques sont très limitées, elle est justifiée par le fait que cette population était exclue des essais cliniques, en plus l'exposition des patients au dabigatran est augmentée de 1,4, 1,8 et 2,4 respectivement en cas d'insuffisance rénale léger, modéré et sévère par rapport aux patients avec une fonction rénale normale. Pour les **xabans** leurs utilisations sont déconseillées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (**Clcr < 15 ml/min**). Selon Swissmedic, en cas de (Clcr 15–29 ml/min) les trois xabans ne sont pas formellement contre-indiqués mais il est conseillé de les utiliser avec prudence ;

- Hépatopathie grave associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (Annexe I) ;
- Saignement évolutif cliniquement significatif ou risque de saignement important ;
- Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur active ou récente ;
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques : Les résultats de l'étude (RE-ALGIN) de phase II, montrent que le groupe de patients porteurs des valves cardiaques artificielles et traités par dabigatran, ont un risque de complications thromboemboliques et hémorragiques accrus que celui de groupe sous warfarine. Une des hypothèses propose que les AOD ne peuvent pas inhiber convenablement l'activation de la coagulation au contact d'une surface mécanique. Alors dans le cadre de la FAV ou des tachycardies atriales, les AOD n'ont pas d'AMM [44]. Les AOD sont par ailleurs déconseillés en cas de fracture de la hanche [34] ;
- Traitement concomitant du SCA par rivaroxaban avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'AVC ou d'AIT ;
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée spécifique à l'edoxaban.
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant oral ou parentéral, sauf en cas de relais par AOD ou inversement, ou lors d'administration d'HNF aux doses permettant de maintenir la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel ;
- Grossesse et allaitement : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes. Les AOD sont des molécules à faible poids moléculaire, peuvent traverser la barrière placentaire. Il est important de veiller à ce que les femmes en âge de procréer aient une contraception efficace au cours de traitement. De même, il n'existe aucune donnée clinique sur son effet chez le nourrisson nourri au sein. Il est mentionné, pour le dabigatran et l'apixaban, que l'utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf nécessité absolue et qu'une décision doit être prise concernant la poursuite de l'allaitement ou l'interruption du traitement. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante ;
- Patient moins de 18 ans.

6. Les interactions médicamenteuses

Du fait de leur profil pharmacocinétique spécifique, les interactions médicamenteuses liées aux AOD sont propres à chaque médicament. Les AOD ne présentent pas d'interactions alimentaires connues à l'heure actuelle (sauf millepertuis) et leurs interactions médicamenteuses semblent moins fréquentes qu'avec les AVK, mais non négligeables, nécessitent d'être connues et d'être prise en compte.

A part l'association avec d'autres médicaments antithrombotiques, deux cibles ont été identifiées interviennent dans l'élimination de médicament ; la P-gp et les CYP 3A4. Les médicaments qui agissent sur ces cibles pouvant être à l'origine des modifications pharmacologiques des AOD et des interactions cliniquement significatives.

Tous les AOD ont un mode de transfert cellulaire qui fait intervenir la P-gp ; protéine membranaire qui appartient à la famille des transporteurs ATP-binding cassette. Elle joue un rôle de pompe d'efflux vis-à-vis des molécules ayant une excrétion intestinale majeure et limite leurs passages à travers les différentes barrières de l'organisme. Elle est située essentiellement au niveau intestinal, aussi au niveau rénal et hépatique. Pour cette raison, la biodisponibilité des AOD est variable. Les autres médicaments substrats de P-gp peuvent interagir avec les AOD, et entraînent des modifications de l'exposition au médicament (évaluée par l'AUC des concentrations plasmatiques en fonction du temps).

- Les AOD présentent des interactions médicamenteuses dangereuses d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique en association avec [45] :

- **Les traitements anticoagulants injectables ou oraux, les AINS et les antiagrégants plaquettaires :**

La coadministration d'un AOD et antiplaquettaire augmente **le risque hémorragique** cette association n'est pas recommandée sauf en cas de relais. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont un effet antithrombotique d'autant que leur toxicité digestive expose à un sur risque de **saignement digestif**, et leur **toxicité rénale** peut accumuler les AOD. Leur co-utilisation avec les AOD, est **quasi contre-indiquée**,

➔ Il est nécessaire de renforcer la vigilance et d'évaluer l'absolue nécessité d'associations.

- **Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).**

- **Dabigatran :**

Seuls les puissants inhibiteurs ou inducteurs de la P-gp peuvent entraîner des interactions significatives avec le dabigatran. Le dabigatran etexilate et le dabigatran ne sont pas métabolisés par la voie du cytochrome P450, aucune interaction médicamenteuse liée à ce système n'est attendue.

• **Les inhibiteurs de la P-gp :**

L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant de la P-gp peut **augmenter** très significativement les **concentrations plasmatiques** de dabigatran donc d'hémorragie ; *Les antifongiques azolés* (le kétoconazole par voie systémique, l'itraconazole), *la ciclosporine, le tacrolimus et la dronédarone* sont **contre-indiqués**. La **prudence** est requise avec les autres *inhibiteurs faibles à modérés* tels que l'amiodarone, la quinidine, le vérapamil, ticagrelor ou la clarithromycine.

➔ Bien qu'une surveillance clinique étroite est nécessaire.

• **Les inducteurs de la P-gp :**

L'administration concomitante d'un inducteur (tel que rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], carbamazépine ou phénytoïne) peut entraîner une diminution des concentrations de dabigatran donc d'augmenté le risque de thrombose, cette association doit être évitée. Les inhibiteurs de protéase du virus de l'immunodéficience humaine, par exemple le ritonavir, seul ou en association avec d'autres inhibiteurs de la protéase, ont une incidence sur la P-gp (soit comme inhibiteur, soit comme inducteur) ne sont pas recommandés avec pradaxa®.

- **Les xabans :**

Ces molécules ont une élimination surtout fécale après passage hépatobiliaire par les voies des CYP450. Ils sont en interaction cliniquement significatives avec les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP450 qui modulent, en même temps, l'activité de la gp-P.

Rivaroxaban et apixabans :

- **Les médicaments inhibiteurs du CYP450 3A4 :**

Le kétoconazole et autres antifongiques azolés, *les inhibiteurs de la protéase*, certains *macrolides* peuvent favoriser l'**augmentation des concentrations plasmatiques** du médicament donc majorer le **risque hémorragique**.

L'attitude à suivre en cas d'administration concomitante des AOD et de ces médicaments reste à préciser. Le RCP ne mentionne souvent qu'un appel à la « prudence dans l'utilisation »[46]. Ils sont donc déconseillés.

➔ Il ne paraît pas déraisonnable d'éviter d'utiliser ces médicaments dès qu'une alternative antibiotique, antifongique ou antiarythmique est possible.

- **Les inducteurs du CYP 3A4 :**

Les antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital), *millepertuis*, *rifampicine* peuvent entraîner une **réduction des concentrations** plasmatiques du médicament associé.

➔ Une prudence est nécessaire en cas de cette coassociation, le patient doit bénéficier d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose.

L'Edoxaban :

Selon le RCP, les interactions étudiées sont celles avec les **inhibiteurs de la P-gp**. Une **adaptation posologique** est recommandée avec les inhibiteurs de la P-gp (*ciclosporine*, *dronédarone*, *érythromycine* et *kétoconazole*). Pour les inhibiteurs plus faibles (la quinidine, le vérapamil et l'amiodarone) aucune adaptation posologique n'est conseillée. Les inhibiteurs de la protéase n'ont pas été étudiés.

La liste des interactions est longue, justifiant toujours un renforcement de la **surveillance clinique**, de la **tolérance** mais aussi de l'**efficacité** des AOD, et parfois le recours à une **surveillance paraclinique**.

Lors d'une dispensation de ces produits et devant toute nouvelle prescription, le **pharmacien** doit penser à ce risque, en vérifiant qu'il n'existe aucune interaction avec les autres médicaments de l'ordonnance, mais aussi avec les autres produits pris par le patient soit sur prescription, soit en automédication. Il est primordial pour la pratique officinale de **mémoriser les différentes interactions médicamenteuses** possibles [28].

La liste complète des associations médicamenteuses est disponible sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses>

IV. Education thérapeutique du patient

Même que la mise sur le marché des AOD est plus récente, les mésusages exposent chaque année à un accident hémorragique grave, jusqu'à 3,6 % des patients traités pour une FANV et 1,6 % des patients traités pour un événement thromboembolique veineux [47]. Leur utilisation concerne une population de plus en plus large, souvent âgée et fragile. La **compliance** de traitement sous AOD n'est pas optimale, le taux de connaissance des patients de leur traitement est très faible associée dans certaines situations à un risque **hémorragique** [48]. La demi-vie courte rend le traitement plus sensible aux oublis de prise. L'administration en deux prises du Pradaxa® et Eliquis®, peut réduire l'observance au long cours.

Une attention particulière doit être portée à l'observance du traitement, tant pour en assurer l'efficacité que pour prévenir tout risque de complications hémorragique, dont la prévention et la prise en charge constituent un enjeu majeur de santé publique, et cela débute dès la délivrance de traitement. Il est possible d'améliorer l'équilibre du traitement grâce à une **éducation thérapeutique** bien menée adaptée aux besoins de chaque malade. C'est au pharmacien de donner les bons conseils aux patients et de jouer pleinement son rôle de professionnel de santé [28]. **Les pharmaciens d'officine** sont des acteurs majeurs de santé publique, ils demeurent pour les patients des professionnels de santé de proximité et accessibles. Etant un des derniers maillons dans la chaîne de soin avant l'administration du médicament au patient, il est indispensable que les pharmaciens d'officine ainsi que les pharmaciens hospitaliers soient conscients de la vigilance dont ils doivent faire preuve lors de la dispensation de tels médicaments qui existent sous différents dosages.

La formation du patient et éventuellement de son entourage à la gestion du traitement anticoagulant est centrée sur la connaissance du traitement en termes d'indication, sur l'importance de l'observance et de la surveillance biologique, et sur la capacité de détecter des situations à risque hémorragiques. Chaque patient doit pouvoir bénéficier d'une attention particulière, ainsi que d'entretiens personnalisés, notamment à évaluer la connaissance de traitement par le patient, à l'informer et le conseiller sur le bon usage des médicaments prescrits, à promouvoir l'adhésion thérapeutique [28].

Certains conseils associés à l'utilisation des AOD [49] :

- ✓ S'assurer que le patient prenne bien son médicament et que l'observance aux changements de dose est bonne. C'est à dire au 21ème jour pour Xarelto® et au 7ème jour pour Eliquis® lors du traitement d'une TVP ou d'une EP ;
- ✓ Discuter avec le patient des activités à risque traumatique (sports de combat) ;
- ✓ Sensibiliser le patient de l'importance de la surveillance rénale et l'**auto-surveillance**, en particulier de signes évocateurs d'hémorragies (hématomes spontanés, selles noirs, pâleur...) et l'orienter en cas de survenue de ces signes ;
- ✓ Sensibiliser le patient aux risques de l'**automédication** (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens) et des injections intramusculaires ;
- ✓ Eduquer le patient sur les signes de récurrence de MTEV ;
- ✓ **Prendre immédiatement** le comprimé oublié, **sans** toutefois **doubler** la dose pour compenser, et poursuivre son traitement dès le lendemain, à la dose recommandée. Simplement, une même dose peut être prise en une fois au lieu de deux en cas d'oubli de la première et **ne jamais doubler la dose après un oubli !**
- ✓ *Avaler* entièrement la gélule de Pradaxa® *avec un grand verre d'eau*, afin d'éviter tout risque de surdosage et ne pas s'allonger juste après pour limiter les risques d'ulcération de l'œsophage. En cas de **troubles digestifs insupportables**, prendre le médicament **au cours des repas** ;
- ✓ Prendre les comprimés de Xarelto® **15 et 20 mg** plutôt **au cours du repas** ;
- ✓ Indiquer au patient qu'il doit toujours aviser les professionnels de la santé du fait qu'il est anticoagulé lors de l'anamnèse médicale.
- ✓ Encourager le patient à posséder une carte « patient sous anticoagulant » identifiant qu'il est anticoagulé.

Des exemplaires des cartes sont proposés par les industries pharmaceutiques et une forme « type » a été proposée par la ESC (Annexe J), précisant des informations sur l'indication, la dose, le médecin prescripteur, les médicaments associés, le suivi en termes d'événement thromboembolique ou hémorragique, et la fonction rénale. Un carnet de suivi (Annexe K) [50] et des applications smartphone sont également disponibles.

L'analyse pharmaceutique des prescriptions, la dispensation, l'éducation thérapeutique, la prévention, la gestion des interactions médicamenteuses renforcent l'adhésion du patient au traitement. Le pharmacien doit participer activement au suivi de pharmacovigilance en déclarant systématiquement tout effet indésirable grave ou inattendu.

Le pharmacien devra également s'assurer, en relation avec le médecin, que le patient doit avoir conscience des risques liés au traitement, les signes hémorragiques à surveiller et le suivi biologique à réaliser. Par conséquent, la connaissance de l'indication, des contre indications et des critères nécessitant d'ajustement posologique ainsi que l'effort de mettre à jour leurs connaissances sur le sujet sont indispensables.



Partie 2 :
Les essais cliniques

Le développement de ce type d'essai vient du fait de démontrer la supériorité de nouveau médicament par rapport au produit de référence. Alors, il est important de prouver que les médicaments AOD ne sont pas moins efficaces que les AVK, avec une utilisation simple et moins d'effets indésirables à condition néanmoins que le coût soit acceptable socio-économiquement [51].

I. Description et résultats des essais pivots

L'utilisation des AOD dans la prévention et traitement de maladie thromboembolique a été validée dans le cadre des vastes essais cliniques randomisés et contrôlés.

1. AOD dans la TVP et l'EP

Les études (randomisées, multicentriques, ouvertes) sont conçues pour évaluer l'**efficacité** et la **sécurité** des AOD par rapport au traitement classique (héparine relai par AVK). Le critère principal d'évaluation d'efficacité reposait sur la récurrence de MTEV, la tolérance évaluait par le taux de survenue d'une hémorragie majeure ou non majeure.

- **Etude ROCOVER** (dabigatran versus énoxaparine relai par warfarine) [52]: Le nombre de patient retenus est 2539 (228 centres, 29 pays) présentant une TVP . Le dabigatran était non inférieur à la warfarine. Le taux d'hémorragies majeures ou non était inférieur avec le dabigatran, mais la mortalité était similaire dans les deux groupes.
- **Etude EINSTEIN-DVT** (rivaroxaban versus énoxaparine relai par AVK dans le traitement de TVP)[53] : Il est déroulé de mars 2007 à avril 2010, dont 3449 patients ont été recrutés. La non-infériorité du rivaroxaban a été établie. Cependant, **le taux d'hémorragies majeures** avec le rivaroxaban (**0,8 %**) n'était pas significativement différent de celui de groupe comparateur traité par AVK (1,2 %).
- **Etude EINSTEIN-EP**[54] : C'est une étude incluant 4832 patients dont l'âge moyen était entre 50 et 60 ans ayant une EP symptomatique avec ou sans TVP, comparant le rivaroxaban à un traitement standard. Le rivaroxaban s'est montré non-inférieur au traitement de référence, avec moins de saignements et en particulier d'hémorragies majeures.

- **Etude AMPLIFY (Apixaban for the initial Management of Pulmonary Embolism and deepvein thrombosis as First-Line Therapy)** [55] : C'est une étude de non infériorité et d'une supériorité concernant les hémorragies, qui compare le traitement par apixaban. Le nombre de patients inclus est de 5 395.
- **Etude HOKUSAI-VTE** [56]: est une étude randomisée en double aveugle, comparé l'edoxaban contre AVK. Elle a été menée de Janvier 2010 à Octobre 2012, dans 493 centres répartis dans 37 pays, 8292 patients ont été recrutés. Les résultats de l'étude sont publiés dans le New England Journal of Medicine.

La méta-analyse de ces essais sont révélés globalement une efficacité significativement supérieure des AOD comparable à celle du traitement classique, avec un avantage sur le plan de sécurité. Ils entraînaient autant ou moins de complications hémorragiques graves et réduisent de moitié l'incidence des hémorragies intracrâniennes alors qu'ils s'associent à une augmentation des hémorragies digestives, sauf pour l'apixaban.

2. AOD dans la FA non valvulaire

Plusieurs études comparatives ont été menées, afin de juger l'efficacité et la tolérance des AOD, par rapport à la warfarine. L'efficacité était évaluée et portait sur la survenue d'AVC ou d'ES. La tolérance évaluée par le taux d'hémorragies majeurs, intracrâniennes, digestives ou encore la survenus d'infarctus de myocarde.

Il existe quatre grandes études comparatives robustes en double aveugle et multicentriques :

- **RE-LY** : « Randomized Evaluation of Long term Anticoagulant Therapy » (dabigatran (*150 et 110 mg*) versus warfarine ajustée à l'INR), est un essaiprocéde entre Décembre 2007 et Décembre 2015, sur un échantillon de 18 113 patients, dont l'âge moyen est de 72 ans [57, 58].
- **ROCKET-AF** : « The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation» (rivaroxaban 20 mg (*15 mg ClCr : 30 et 49 ml/min*) versus

warfarine), de décembre 2006 à juin 2009 chez 14 264 patients avec lequel l'âge moyen est de 73 ans [59].

- **ARISTOTLE** : « Automated Retrieval Information System to Track and Optimize the Training and Learning Environment » (apixaban 10 mg, 5 mg chez les patients à risque hémorragique élevé, contre warfarine ajustée à l'INR), étude en double aveugle et double placebo, déroulée de Décembre 2006 à Mai 2011 et a engagé 18 201 patients, âgés de 70 ans en moyenne [60]
- **ENGAGE AF-TIMI 48**: « Effective aNticoaGulation with Factor xA Next GEneration inAtrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48 » (edoxaban 60 et 30 mg versus warfarine ajustée à l'INR), réalisée en Novembre 2013, chez 21 105 patients âgés de 72 ans en moyenne [61].

Concernant l'efficacité, les résultats des essais randomisés (Annexe L) ont démontré une non infériorité des AOD par rapport à la warfarine pour la prévention du risque thromboembolique liés à la FA. L'efficacité est maintenue dans le groupe des patients. L'effet bénéfique majeur des AOD est la réduction statistiquement significative du risque d'AVC hémorragique particulièrement **l'hémorragie intracrânienne** et les **hémorragies majeures**. Cependant, les saignements gastro-intestinaux sont légèrement augmentés.

La méta-analyse de ces essais a conclu que les AOD apportent les résultats suivant [62]:

- L'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran ont la même efficacité.
- L'apixaban entraîne moins d'hémorragies majeures que le dabigatran (150 mg deux fois par jour) ou le rivaroxaban.
- La fréquence des hémorragies intracérébrales est légèrement plus élevée avec le rivaroxaban qu'avec les autres AOD.
- La survenue d'IDM était plus fréquente pour les deux doses de dabigatran qu'avec l'apixaban ou le rivaroxaban. Il est également noté que « les AOD sont plus sûrs et légèrement plus efficaces comparés aux AVK ».

Les AOD ont tous aperçu une extension de l'AMM d'après ces données de non-infériorité, versus AVK pour la FANV, et versus HBPM en relais précoce par AVK pour la MTEV [63]. Toutes étaient financées. Il faut bien noter que le taux de réussite de l'essai est trois fois supérieur en cas de présence d'un lien financier entre investigateur principal et industriel promoteur contre aux essais où ce lien n'existe pas [64].

La supériorité globale des AOD sur les AVK ne repose pas sur des bases scientifiques suffisantes. L'essai de « non-infériorité » ne permet pas de conclure que le nouveau traitement a une efficacité similaire à celle du traitement de référence mais simplement qu'il a une efficacité « suffisante » [65].

Des données issues d'une étude de cohorte publiée dans la revue *Circulation* en 2011 démontre que le dabigatran (150 mg 2x/jour) associé à un sur-risque de saignements majeurs, mais seulement chez les patients âgés de plus de 75 ans [66]. Une étude de cohorte rétrospective publiée en 2015 démontre que pour le dabigatran, le risque de saignements majeurs est augmenté quel que soit le sous-groupe de patients étudié (âge < ou > 75 ans, insuffisance rénale chronique...)[67].

Récemment une étude canadienne met à égalité les AOD et les AVK sur le ratio bénéfiques/risques, dans le but est d'évaluer de façon rétrospective la prescription dans la MTEV [68].

Pour confirmer ces observations en post-AMM à grande échelle en population générale, il convient de faire un suivi accru des éléments de pharmacovigilance de ces médicaments dans les conditions réelles d'utilisation.

Une question est posée quant au choix d'un AOD pour la pratique : Est-ce que les résultats en vie réelle sont-ils comparables à ceux des études cliniques ?

II. Les études récentes

1. Einstein Choice

Einstein Choice est une étude randomisée de phase III, qui teste un traitement de 12 mois par rivaroxaban 10 mg ou 20 mg versus aspirine 100 mg par jour après 6 à 12 mois d'anticoagulation pour une TVP proximale, dont le but principal est de déterminer la bonne molécule et la posologie la plus efficace pour éviter la récurrence de la MTEV.

Les données montrent que le rivaroxaban ne provoquait pas de majoration des saignements, mineurs ou majeurs, ce qui exige de préférer le rivaroxaban 10 mg au long cours en cas de premier épisode de MTEV. Alors que le 10 mg n'a jamais été expérimenté face au 20 mg. En plus la population de cette étude est jeune, avec une clairance de la créatinine $>$ à 80 ml/min pour 70 % des patients inclus et 60 % des TVP étaient provoquées donc à faible risque de récurrence [69]. De plus dans la vraie vie 55 % des patients anticoagulés pour une MTEV non provoquée sont anticoagulés plus de 1 an [70]. L'étude EPCAT II randomisée en double insu, exposée au congrès de l'ISTH 2017 à renforcer la place de l'aspirine versus rivaroxaban dans la prévention de la MTEV en chirurgie de la hanche et du genou. Cette place existe mais avec certitude [71].

2. L'étude Compass

L'étude Compass s'adresse à l'athérombose et au risque cardiovasculaire chez le coronarien et en cas d'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs, comparée aspirine 100 mg, rivaroxaban 2,5 mg, 2 fois par jour avec aspirine 100 mg et rivaroxaban 5 mg, 2 fois par jour [66]. L'étude a été stoppée prématurément du fait de la supériorité du groupe rivaroxaban 2,5 mg \times 2 avec aspirine induisant une réduction du risque absolu d'accidents cardiovasculaires mais avec une augmentation plus importante des saignements majeurs par rapport à l'aspirine seule.

A la suite d'Einstein Choice, une AMM européenne (EMA) pour le xarelto® 10 mg en prévention des récurrences de MTEV a été donnée. Suite à Compass une AMM a été sollicitée le 6 novembre 2017 [72].

3. Etude sur FANV

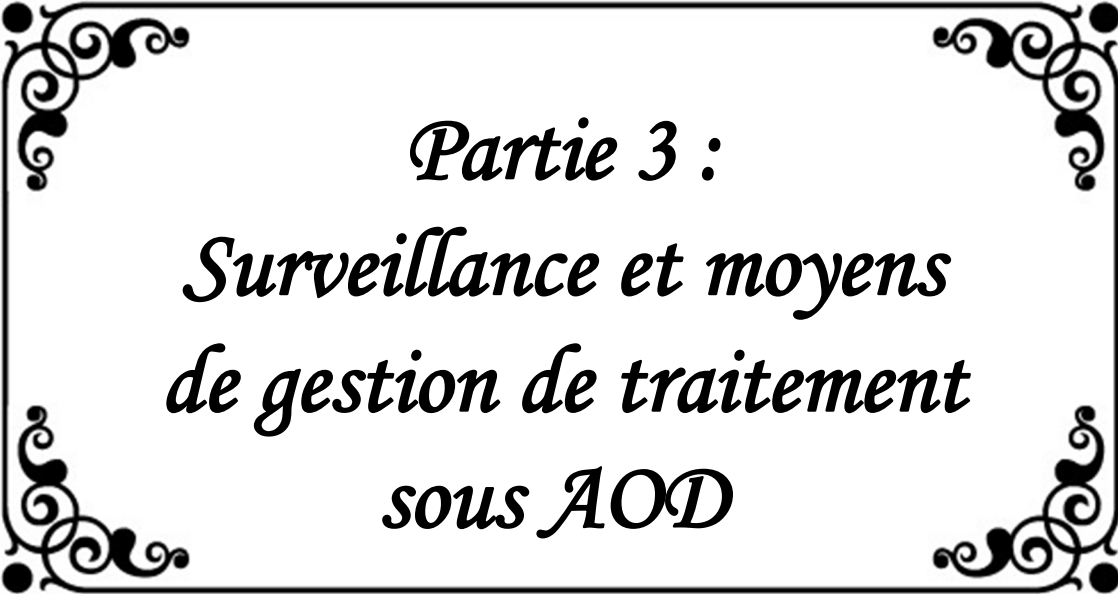
Il s'agit d'une étude très récente rétrospective entre 2012 et 2016, chez 944 patients en deux groupes égaux. Les patients reçoivent le warfarine ou le rivaroxaban. Les résultats montrent qu'aucune différence existe entre la survenue d'un accident hémorragique ou thrombotique dans ces 2 populations, y compris chez les patients avec un TTR < 64 %. Donc bien différente de toutes les études qui ont validé les AOD dans la FANV [73].

4. Etudes chez sujets fragiles

Trois données récentes sont partagées. Dans un article publié en 2015, les auteurs affirment que l'absence de données sur cette population est l'une des limites principales des études de phase III [74]. Le deuxième correspond à une étude récemment publiée qui fait analysée plus de 15 000 patients de façon rétrospective entre octobre 2013 et janvier 2016 à partir du registre RIETE (The Registro Infomatizado Enfermedad TromboEmbolica venosa) sur l'anticoagulation en cas de MTEV. Parmi eux, 42 % étaient fragiles, avec un âge > 75 ans, 88 % d'entre eux ont bénéficié d'une anticoagulation initiale par une HBPM, 7 % par un AOD, 4 % par héparine non fractionnée ou fondaparinux. Enfin l'étude VERDICT évaluant la prise en charge thérapeutique optimale dans la MTEV chez 800 patients insuffisants rénaux [11]. Les données démontrent que les patients fragiles avaient un risque hémorragique supérieur au risque de récurrence et un risque plus élevé d'hémorragie que les patients non fragiles. Tandis que, les patients âgés qui peuvent être insuffisants rénaux sont potentiellement les principaux bénéficiaires d'anticoagulant, de sorte que le rapport bénéfice/risque favorable établi par les essais cliniques n'est donc pas forcément applicable à cette population.

5. Etude HOKUSAI VTE Cancer

C'est une première étude ouverte randomisée publiée, compare le traitement par la daltéparine contre l'edoxaban de 12 mois de la MTEV aiguë sur cancer actif. Les résultats sont ainsi noté une non-infériorité. *«L'edoxaban ...n'est pas inférieur à la daltéparine sous-cutanée en ce qui concerne le critère composite d'une MTEV récidivante ou d'une hémorragie majeure. Le taux de MTEV récidivante était plus bas mais le taux de saignement majeur était plus élevé avec l'edoxaban qu'avec la daltéparine »* [11]. Cependant la taille de l'échantillon est insuffisante pour prendre des décisions définitives.



Partie 3 :
Surveillance et moyens
de gestion de traitement
sous AOD

I. Surveillance de patient sous AOD

1. Importance de surveillance de la fonction rénale

Tenant compte de la part variable d'élimination rénale des AOD, et d'augmentation des demi-vies et des AUC quand la fonction rénale est altérée, le contrôle de la fonction rénale est d'importance capital.

Les études cliniques n'ont appliqué que la formule de Cockcroft-Gault pour définir un critère d'exclusion ou d'adaptation d'activité rénale [75]. La surveillance de la fonction rénale, les ajustements, les précautions d'emploi et contre-indications doivent être jugés selon cette formule, même si les recommandations actuelles sollicitent à utiliser d'autres équations (chronic kidney disease-epidemiology collaboration ou la formule modification of diet in renal disease) pour diagnostiquer et classer la maladie rénale chronique [76].

En pratique, la fonction rénale doit être appréciée avant l'instauration du traitement et tout au long de traitement une ou deux fois par an chez les plus de 75 ans, moins de 60 kg ou chez les patients fragiles [77]. Voir, plus rapprochée tous les 3 ou 4 mois, si la Clcr était au départ < 30 ml/min [78]. Ainsi face à tout événement pouvant être à l'origine d'une détérioration de la fonction rénale, de façon plus ou moins transitoire, comme en cas de déshydratation (fièvre, traitement diurétique) ou en cas de traitement néphrotoxique [79].

Le respect de l'AMM des AOD est essentiel, comme pour toute prescription impliquant une évaluation systématique de la fonction rénale, se détourner à cette obligation serait une faute médicale [11]. Le recours à des sites spécialisés comme www.gpr.com (Guide de Prescription et rien) est proposé en situation complexe [27].

2. Importance de la surveillance de la fonction hépatique

De même, l'évaluation de la fonction hépatique est indispensable **avant** la mise en route du traitement et régulièrement **au court** du traitement, et si besoin en fonction des événements intercurrents [27].

A côté de l'évaluation de la fonction rénale et hépatique, le dosage de l'hémoglobine est aussi recommandé, avant et pendant le traitement, et en cas de nécessité [34].

La fonction rénale et hépatique doit être contrôlée, afin de prévenir tout risque d'insuffisance rénale ou hépatique. Les AOD font d'ailleurs l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance à propos des atteintes hépatiques et rénales.

II. L'intérêt de monitoring des AOD

1. Pourquoi faire un monitoring :

L'intérêt des AOD annoncée par les fabricants se reflète dans la simplicité de leur utilisation à posologie fixe et l'absence de monitoring en routine. Cette absence a été justifiée par plusieurs raisons [80] :

- **La variabilité interindividuelle** serait réduite par rapport aux AVK ;
- **la pharmacodynamie et la pharmacocinétique** sont **prévisibles** ;
- **La fenêtre thérapeutique** serait **large** ;
- **Peu d'interactions médicamenteuses ou alimentaires** ;
- **La demi-vie courte** impliquant une disparition rapide de l'effet anticoagulant à l'arrêt du traitement ;
- **les essais cliniques** avaient effectué avec succès **sans recours au suivi biologique**.

L'efficacité et l'innocuité de ces molécules n'ont pas été déterminées en fonction de concentration ou d'activité anticoagulante mesurées chez les sujets traités. Ce qui explique les difficultés rencontrées pour mettre en place une surveillance de ces médicaments [27]. Le challenge pour le laboratoire d'hémostase est de fournir au prescripteur un renseignement pertinent pour la prise en charge du patient.

La publication des cas de saignements majeurs mortels a déclenché le débat sur la nécessité d'une surveillance biologique de l'action de ces médicaments [81]. De plus, une proportion de patients traités sera confrontée à la nécessité d'un geste invasif en urgence [27].

En effet, plusieurs éléments peuvent laisser penser qu'une évaluation biologique est nécessaire :

- **Une variabilité interindividuelle** : les études pharmacocinétiques ont montré que la variabilité de réponse est liée au terrain clinique du malade [27].

- **Un polymorphisme génétique :** Il correspond à des variations génétiques relativement fréquentes dans la population (> 1 %) qui peut entraîner un phénotype modifié. Il peut affecter des protéines impliquées dans la pharmacocinétique ou pharmacodynamique des médicaments, à l'origine de variation d'efficacité. Le transporteur P-gp, codée par le gène ABCB1, il fait l'objet de recherche, mais peu de données sont disponibles [82]. Plus récemment, le polymorphisme de carboxyestérase 1, enzyme impliquée dans la biotransformation du dabigatran étexilate en dabigatran, a été relié à une sous-exposition, se traduisant au niveau clinique par fréquence moindre des événements hémorragiques [83].
- **Des interactions médicamenteuses** cliniquement significatives sont possibles en cas d'association des anti-Xa et les médicaments inhibiteurs de la P-gp et du CYP3A4, ainsi qu'entre le dabigatran et les inhibiteurs de la P-gp [84, 85].
- **Des propriétés pharmacocinétiques :** Ces médicaments ayant des demi-vies courtes, donc toute suppression d'une prise thérapeutique peut être rapidement problématique, influençant l'observance de traitement [27].
- **Des différences entre les essais pivots et la population ciblée :** Il y a eu dans les études une sous-représentation des personnes âgées (au-delà de 75 ans) [79].
- **Aucun essai n'a comparé les résultats d'un traitement avec et sans surveillance de la coagulation**[80].

2. Quand réaliser un monitoring :

Le suivi de l'activité anticoagulante des AOD pourrait s'avérer important dans les situations particulières suivantes [27, 86] :

2.1. Hors situation d'urgence:

- Les patients présentant un poids extrême ou un âge élevé ;
- Les patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques ;
- L'évaluation de la compliance et de l'observance au traitement ;

- L'évaluation de l'effet anticoagulant et ajustement de la posologie ;
- L'évaluation de l'incidence d'une co-médication et d'une co-morbidité ;
- Lors du relais d'un traitement anticoagulant par un AOD ;
- Chez les femmes enceintes et les nourrissons (aucune donnée sur les concentrations thérapeutiques et toxiques n'est actuellement disponible).

2.2. En contexte d'urgence:

- Les patients présentant dans le cadre péri-opératoire un saignement important afin de déterminer si ce saignement est la conséquence d'un surdosage ou d'une autre cause (hémorragie interne, coagulation intravasculaire disséminée...) ;
- Les patients nécessitant une intervention chirurgicale en urgence ;
- Les patients présentant en urgence des événements thrombotiques ou hémorragiques ;
- Le suivi de la coagulation du patient en cas d'antagonisation de l'AOD ;
- L'évaluation des récurrences.

L'EMA a défini la place du contrôle biologique des AOD [87]: Chez les patients suspects d'un **surdosage** ou pour être sûr de la **compliance** au traitement ; en cas d'**interférence médicamenteuse** ; en cas de **dégradation de la fonction rénale** ; pendant le **relais** d'un anticoagulant à l'autre ; dans le management **péri opératoire** avant un traitement fibrinolytique ; en cas de **chirurgie** ou de procédure non invasive **urgent** ; en cas d'**hémorragie** spontanée ou traumatique.

3. Phase pré-analytique

Comme pour toute analyse d'hémostase, la phase pré-analytique est de grand intérêt, pouvant provoquer des erreurs graves pendant l'interprétation des résultats.

De fait de leur délai d'action rapide et demi-vie courte, la concentration des AOD va varier rapidement. En effet, **le délai entre la dernière prise et le prélèvement de sang** est un élément d'importance fondamentale qui va fortement influencer l'interprétation des résultats [27, 88]. La concentration maximale (C_{max}) est atteinte 2 à 4 heures après la prise, la concentration minimale (C_{min}) ou résiduelle est obtenue 20 à 28 heures en cas d'une prise quotidienne, et 10 à 16 heures en cas de deux prises par jour soit juste avant la prise suivante. Pour le dabigatran et l'apixaban en deux prises, les différences entre les valeurs de pic et résiduelle sont environ d'un facteur 2. Pour le rivaroxaban et l'édoxaban en prise unique, ces différences peuvent atteindre des facteurs 8 à 10 [27].

Le choix de l'heure de prélèvement est encore discuté, généralement il se fera en fonction de la situation et du but recherché [86] :

- Prélèvement à **C_{max}** est préférentielle lorsque l'équipe soignante souhaitera de déterminer **la réponse anticoagulante** du patient, le patient peut être normo, hypo ou hyper répondant au traitement AOD.
- Prélèvement à **C_{min}** préférable lorsque les patients présenteront des **signes de surdosage**, ainsi pour éviter les erreurs d'interprétation dues à un allongement ou un raccourcissement de la phase d'absorption.

Il est nécessaire dans tous les cas de définir des **plages de concentrations thérapeutiques** en fonction du délai entre la prise médicamenteuse et le prélèvement. Cependant, dans la plupart des cas, **les cliniciens** n'auront pas le choix concernant l'heure de prélèvement sanguin car les patients nécessiteront un dosage lorsqu'ils présenteront des effets indésirables de type hémorragique ou thrombotique [4].

De manière optimale, le prélèvement sera réalisé au pli du coude sur veine anté-cubitale, avec une aiguille de 19 – 21 G, à l'aide d'un tube citraté 109 mM bien rempli (un tube de purge peut être utile), acheminé au plus vite au laboratoire (< 4 h), à température ambiante (18 – 25 °C), où il sera centrifugé au moins 15 minutes à 1 500 – 2 000 g. En cas d'analyse différée, le plasma peut être conservé 14 jours à -20 °C [27].

4. Le test de coagulation idéal

Le test idéal doit avoir plusieurs qualités ; il doit être [4, 27] :

- **Disponible** dans de nombreux laboratoires dans un **délai compatible** avec la prise en charge du malade, ce qui peut imposer une notion d'urgence en cas de suspicion de surdosage ou de nécessité d'intervention chirurgicale urgente ;
- Bénéficier de conditions pré-analytiques bien définies ;
- **Simple, Linéaire, rapide, exact, sensible, reproductible, standardisable et peu coûteux** et facile de mise en **conformité** avec une norme quelconque ;
- Fournir un **résultat utile**, disposant de données solides sur la relation entre un résultat chiffré et une conséquence clinique.

Cependant, le test idéal n'existant pas, *le biologiste* sera amené à faire un choix en fonction du but recherché (choix d'une mesure quantitative ou qualitative) [4].

III. Les moyens de surveillance biologique des AOD

Une surveillance clinique est recommandée à la recherche de signes de saignements et de mauvaise tolérance du traitement (dyspepsie, nausées, diarrhée). En plus, le taux plasmatique d'AOD est mesuré par des tests de coagulation fonctionnels ou spécifiques. Un certain nombre de points ont été résolus au fil des récentes années pour les molécules mises en premier sur le marché, moins pour les plus récentes comme l'édoxaban [27].

1. L' HPLC et le dosage des AOD

Ces techniques séparatives (la chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS)) sont la **méthode de référence** pour mesurer de façon directe, spécifique et plus sensible la concentration d'anticoagulant. Seulement les résultats obtenus avec cette technique sont corrélés avec les événements thrombotiques ou hémorragiques [89, 90]. Cependant, elle est rarement disponible, longue ne pouvant pas être utilisée en routine ni en urgence, coûteuse, nécessitant un personnel qualifié, elle ne permet pas l'exploration de la fonction hémostatique, sensible uniquement dans les zones

de faibles concentration. Elle reste la méthode utilisée dans les essais cliniques afin de mesurer précisément l'effet anticoagulant. En plus, elle est réservée pour valider les méthodes de dosage des AOD [4]. De ce fait les tests les plus accessibles sont ceux qui permettront d'acquérir une corrélation parfaite avec la LC-MS/MS [27].

2. Tests d'hémostase usuels et effets des AOD

Les tests « standard » ; le temps de céphaline activé (TCA) et le temps de prothrombine (TP) et de plus en plus fréquemment les dosages de l'activité anti-Xa (héparine ou HBPM) et le temps de thrombine (TT), présentent l'avantage d'être des tests simples, disponibles dans la plupart des laboratoires de biologie et relativement faciles à exécuter.

Leur principe repose sur la détection du **changement de turbidité** d'un échantillon de plasma pauvre en plaquette (PPP), par **méthode optique** ou **électromécanique**, après addition d'un activateur de la coagulation. Ils mesurent le temps de coagulation correspond au moment où les premières traces de fibrine sont formées. Ces tests coagulométriques (chronométriques ou semi-globaux) permettent de mettre en évidence une anomalie d'une ou plusieurs voies de la coagulation et de suivre un traitement anticoagulant [27]. L'influence des AOD sur ces divers tests se distingue d'une molécule à l'autre.

2.1. Temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP)

2.1.1. Effet du dabigatran

Le dabigatran ayant globalement peu d'effet sur le TP. Cet effet se traduit par un allongement du TQ de façon relativement modérée et de manière linéaire mais la sensibilité est trop mauvaise (figure 6). Par ailleurs, l'amplitude de la réponse est très variable en fonction des individus et des réactifs utilisés [91]. L'effet de dabigatran sur le TQ (ou exprimé en INR ou TP) est à connaître pour interpréter un bilan de coagulation sous AOD [92].

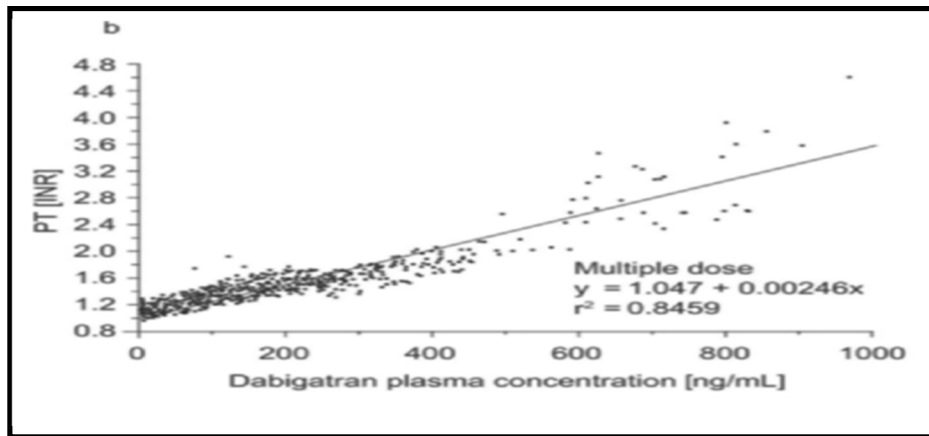


Figure 6 : Le TQ exprimé en INR en fonction de la concentration plasmatique de dabigatran [93].

2.1.2. Effet du rivaroxaban

Le rivaroxaban entraîne un allongement plus marqué dose-dépendante du TQ, et donc une diminution du TP qui étroitement liée à la quantité plasmatique en rivaroxaban ($R^2= 0.98$) (Figure 7).

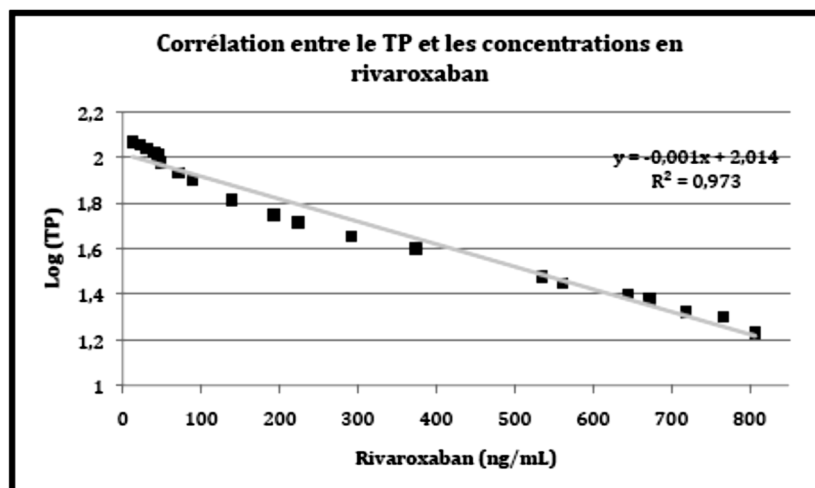


Figure 7 : Etude de corrélation entre logarithme du TP et le dosage fonctionnel chromogénique anti-Xa de rivaroxaban, réalisés sur ACL TOP® LAS 700 [92].

Une concentration de 200 ng/ml attendue après une prise journalière de 10 mg, allonge le TQ de 1,5 fois le temps de base (avec utilisation du réactif Neoplastin®) [94]. En effet, même si la corrélation entre le logarithme du TP et les concentrations plasmatiques est très bonne, la variabilité interindividuelle de la réponse du TP au rivaroxaban ne permet pas d'évaluer les concentrations circulantes. Cela est illustré dans la figure 8 que pour une concentration importante en rivaroxaban (187 ng/ml), le TP semble normal (>70%) [92].

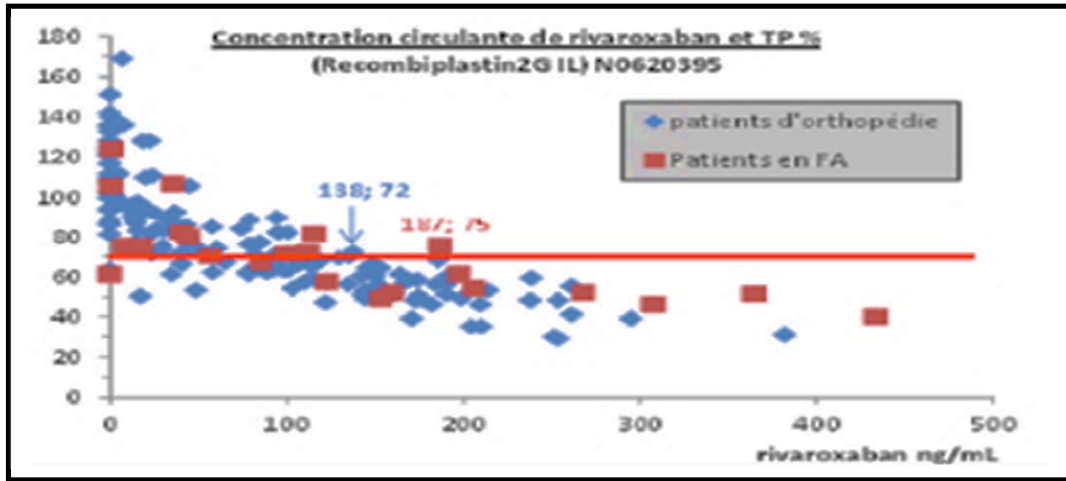


Figure 8 : Mesure du TP chez des patients traités par rivaroxaban sur ACL TOP® LAS 700

Les sensibilités inter-thromboplastines vis-à-vis du rivaroxaban sont très différentes :

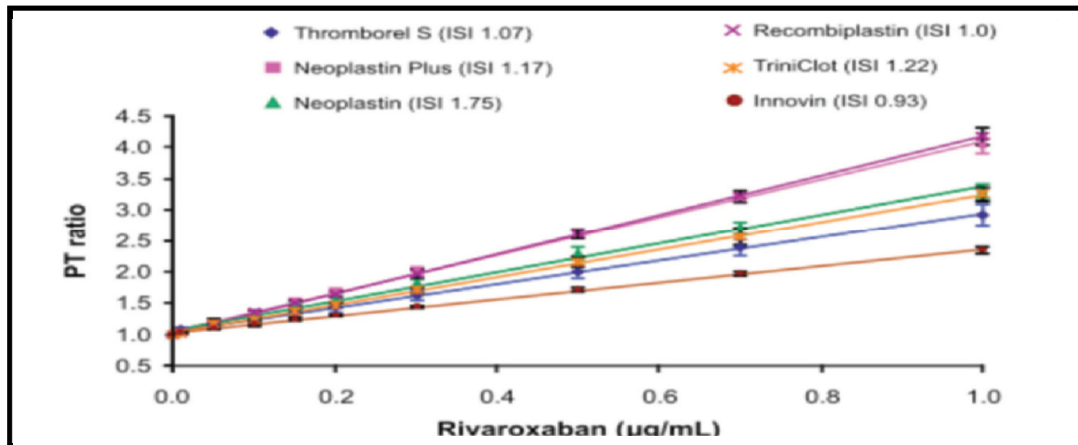


Figure 9 : Influence du rivaroxaban sur l'allongement du TQ selon le thromboplastineutilisé[94].

la RecombiPlasTin® étant la plus sensible et l'Innovin® la moins sensible avec comme conséquence difficulté de la standardisation des résultats [88]. Afin de réduire cette variabilité, les auteurs *A. Tripodi et al* ont cherché à exprimer le TQ en INR après avoir déterminé un indice de sensibilité international (ISIRivaroxaban) pour différents réactifs. La variabilité inter-thromboplastines exprimée en CV (coefficient de variabilité) est considérablement diminuée lorsque les résultats ont été exprimés en INRrivaroxaban [95].

Tableau VI : ISI AVK et ISI rivaroxaban selon le réactif

	ISI-AVK	ISI-rivaroxaban
Recombiplastine	1.00	1.00
• Thromborel S	1.01	1.37
• Neoplastine C Plus	1.17	1.00
• Neoplastine C	1.75	1.18
• Triniclot	1.22	1.21
• Innovine	0.93	1.70

A cause de la bonne linéarité le problème de standardisation inter-thromboplastines peut également être réduit en exprimant le TQ en concentration plasmatique plutôt qu'en secondes. Chaque laboratoire devrait alors disposer d'une droite d'étalonnage en fonction de la thromboplastine utilisée [88].

2.1.3. Effet de l'apixaban

Il existe une relation linéaire entre la concentration plasmatique d'apixaban et l'allongement du TQ et donc à la diminution du TP (figure 10).

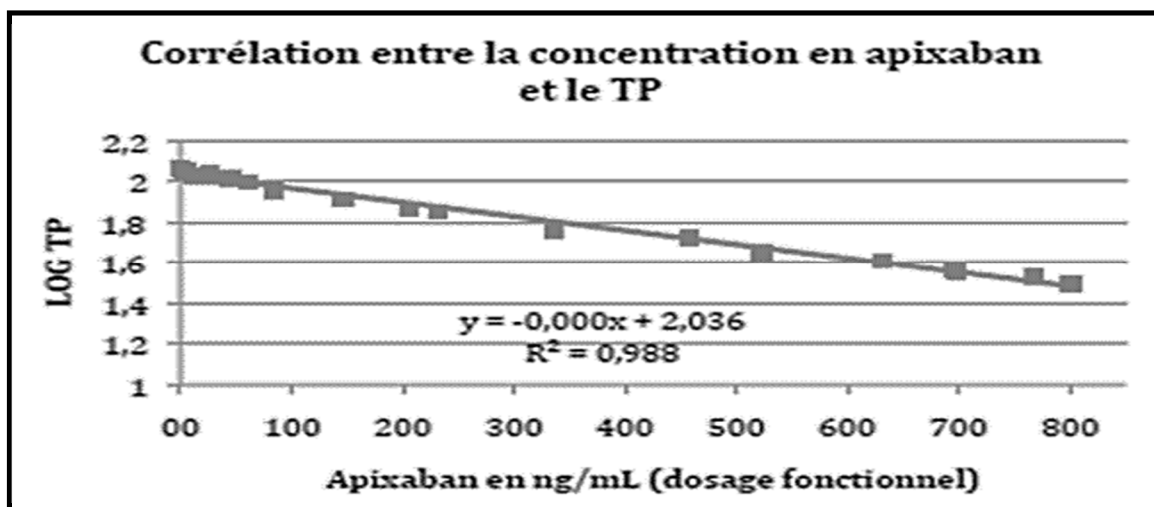


Figure 10 : Etude de la corrélation entre le logarithme du TP et le dosage fonctionnel chromogénique anti-Xa de l'apixaban, réalisés sur ACL TOP® LAS 700 [92].

La sensibilité est relativement faible et elle est variée en fonction des thromboplastines. Comme pour le rivaroxaban, on peut retrouver un TP normal chez des patients avec des concentrations thérapeutiques en apixaban [92].

2.2. Temps de céphaline avec activateur ou TCA

2.2.1. Effet du dabigatran

Le dabigatran allonge le TCA d'une façon modérée dose-dépendante [86]. Les différentes études réalisées ont montré qu'il existait une relation linéaire pour des concentrations allant jusqu'à 200 ng/ml, mais qu'au-delà, pour des concentrations plus fortes, la courbe devient curviligne et s'aplatit. Cet effet suggère que le TCA peut être insensible à des taux supra-thérapeutiques et ainsi pourrait sous-estimer des taux élevés de médicament en cas d'évaluation des risques de surdosage et de la nécessité d'antagonisation [96].

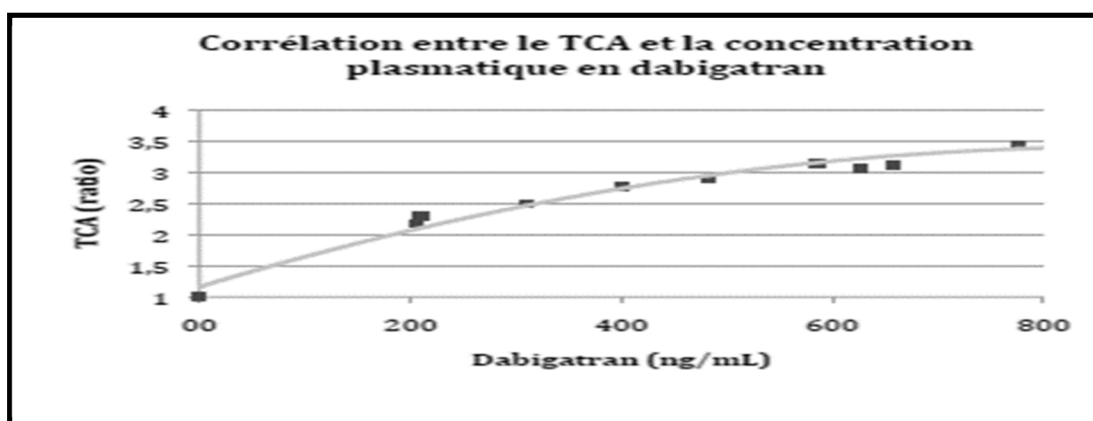


Figure 11 : Corrélation entre la concentration dabigatran et le TCA, réalisés sur ACLTOP® [92].

D'autre part, le TCA est plus sensible aux effets du dabigatran que le TP, permettant d'obtenir une approximation de l'intensité de l'anticoagulation. Par ailleurs, le TCA varie en fonction du type de coagulomètre et des réactifs utilisés. Bien que cette variabilité soit plus faible qu'avec le TP, mais représente un frein pour la standardisation inter-laboratoire.

Le TCA peut être utile comme mesure **qualitative** pour détecter un excès de l'activité anticoagulante du dabigatran [97]. Cependant, il doit être interprété avec prudence, car n'étant pas fiable pour la quantification précise du dabigatran, particulièrement aux concentrations plasmatiques élevées [92]. Un TCA normal ne permet d'envisager ni une chirurgie en cas d'urgence sans délai ni l'antagonisation de l'effet anticoagulant [98].

2.2.2. Effet du rivaroxaban

Le rivaroxaban allonge modérément le TCA. La relation est non linéaire pour les concentrations très élevées mais présente une sensibilité moyenne. De plus, le TCA pose un problème de standardisation. En effet, des différences importantes entre les résultats existent en fonction du réactif utilisé ; l'Actin®FS (Siemens) étant le réactif le plus sensible alors que le PTT-A (Stago) est le moins sensible [92, 94].

Le TCA ne doit pas être utilisé pour contrôler le traitement [99]. Cependant l'association d'un TQ et d'un TCA dans les limites de la normale (TP > 70% et rTCA < 1,2) correspond à des concentrations de rivaroxaban inférieures ou égales à 50 ng/ml [91].

2.2.3. Effet de l'apixaban

L'apixaban prolonge le TCA, mais avec une linéarité inférieure à celle observée avec le rivaroxaban. De plus, il a été décrit un plateau pour des concentrations supérieures à 200 ng/ml, remette son intérêt minime surtout en situation de surdosage [92].

2.3. Le temps de thrombine (TT)

Il explore en présence de thrombine les deux premières étapes de la fibrino-formation ; action protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène en fibrine et leur polymérisation, mais il est indépendant du FXIII (facteur de stabilisation de la fibrine). Il est sensible aux traitements inhibant la thrombine.

2.3.1. Effet du dabigatran

Le TT est d'une extrême **sensibilité**, avec une excellente **linéarité**, il reste allongé jusqu'à disparition totale de molécule. Sa sensibilité est trop importante pour des concentrations thérapeutiques [27, 81, 100], pour des concentrations plasmatiques supérieures à 600 ng/ml, le TT dépasse régulièrement la durée de mesure du coagulomètre [92, 101]. Une autre limite est la difficulté à définir une valeur seuil au-delà de laquelle le risque hémorragique est important. La standardisation des résultats est difficile, de fait des variabilités importantes selon le coagulomètre et des réactifs de thrombine [92].

Un TT normal confirme l'inexistence de dabigatran, surtout en situation d'urgence, lorsque la nature de l'anticoagulation n'est pas connue ou en cas de doute sur l'observance [102].

2.3.2. Effet des xabans

Ils n'ont aucun effet sur TT, puisque sont des inhibiteurs spécifiques du FXa.

2.4. Les techniques standards aux héparines

Ce sont des techniques standards adaptées aux héparines et calibrées en UI /ml permettent la mesure de l'activité anti-Xa.

2.4.1. Heptest® & PICT® (prothrombinase-induced clotting time)

Ces tests chronométriques, misent initialement pour mesurer l'activité anti-Xa de HBPM, s'avèrent sensible au rivaroxaban sur une large gamme de concentration. Cependant, un temps d'incubation raccourci (30 au lieu de 120secondes) avec Heptest® est nécessaire pour quantifier les concentrations inférieures à 200 ng/ml de rivaroxaban [103, 104].

2.4.2. Le mTP

Le mTP (modified Prothrombin Time) est un TQ utilisant une thromboplastine diluée.

Une étude de C. Wong et al compare les réponses obtenues avec le TCA, TQ, Heptest® et mTP en présence d'apixaban permis d'apprécier la sensibilité de ces différents tests, grâce à la concentration nécessaire à un doublement des temps de coagulation a [4].

Tableau VII : Concentration en apixaban pour doubler le temps de coagulation [4].

Test	TP	TCA	mTP	Heptest®
Concentration (µM)	3,6	7,4	0,37	0,4

Le mTP et l'Heptest® apparaissent plus sensibles à la présence d'apixaban que le TP et le TCA, d'autre part, le TP semble plus sensible que le TCA [105].

Bien que, le TP pourrait convenir pour une mesure qualitative de l'apixaban. Le TCA ne présente aucun intérêt par rapport au TP. L'Heptest® et le mTP semblent prometteurs grâce à leur bonne sensibilité mais des études complémentaires seront nécessaires.

2.5. Temps de vinin de vipère Russell dilué (dRVVT)

2.5.1. Effet de dabigatran

Ce test est très adopté pour la détection d'anticoagulants lupiques (LA). Les différents essais montrent une réponse concentration-dépendante du dRVVT vis-à-vis du dabigatran. De plus, le dRVVT apparaît plus sensible que le TP et le TCA [106]. Mais, les résultats varient selon le type de phospholipides utilisé et le degré de purification du venin de vipère [107]. Il reste à préciser sa place dans l'arsenal des tests de contrôle d'effet du dabigatran.

2.5.2. Effet de rivaroxaban

Ce test possède une bonne **sensibilité**, la linéarité est acceptable jusqu'au des fortes concentrations. Comme avec le dabigatran, il existe un problème de standardisation[94].

2.6. Temps de thromboplastine diluée dTP

Il est utilisé pour le dépistage d'LA avec une thromboplastine similaire à celle du TP mais diluée pour augmenter sa sensibilité et de s'approcher aux conditions physiologiques.

Le dTP montre une relation linéaire pour différentes thromboplastines du commerce mais l'allongement du dTP varie en fonction de la thromboplastine utilisée [108].

Les AOD perturbent de façon faible à forte la plupart des tests usuels. La zone thérapeutique de l'INR n'est pas utilisable, il est spécifique aux AVK. La *corrélation* concentration plasmatique-activité anticoagulante des AOD est *imparfaite*, complexant l'interprétation des résultats [27]. La connaissance de leur présence est nécessaire à l'interprétation des bilans d'hémostase. En plus ces interférences dépendent des réactifs. Le dabigatran allonge très fortement le TT, qui présente un intérêt **qualitatif**. L'activité anti-Xa mesurée par les techniques standards aux héparines, montre des valeurs très élevées au-delà des limites de la gamme de mesure [34].

Les AOD interfèrent avec des examens d'hémostase plus spécialisés comme la recherche de thrombophilie. Ce bilan (comporte une recherche d'une résistance à la protéine C activée, d'un déficit en antithrombine (AT), en protéine C et en protéine S ou d'un LA circulant) devra préférentiellement être envisagé **à distance** de tout traitement par AOD.

Tableau VIII : Influence des ADO sur les tests de coagulation [109]

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
TQ/TP	Temps prolongé +, Diminution du TP (Selon les réactifs)	Temps prolongé +++, diminution du TP (Selon les réactifs)	Temps prolongé à non (Selon les réactifs)
TCA	Temps prolongé +, +, + (Selon les réactifs)	Temps prolongé + (Selon les réactifs)	Temps prolongé + (Selon les réactifs)
Facteurs explorés par le TQ (II, VII, IX, X)	Diminution limitée (Selon les réactifs)		
Facteurs explorés par le TCA (VII, IX, XI)	Diminution limitée (Selon les réactifs)		
Fibrinogène (Claus) (*)	Pas d'influence ou diminution (en fonction des réactifs)	Pas d'influence	Pas d'influence
D-dimères	Pas d'influence		
Temps de thrombine	Temps très prolongé +, +, +, très sensible	Pas d'influence	Pas d'influence
Recherche d'anticoagulant lupique (TCA et dRVVT)	Faux positifs		
Dosage d'AT activité, fondé sur l'inhibition de l'anti-Xa	Pas d'influence	Augmentation d'environ 10 % par 100 ng/ml	Augmentation d'environ 10 % par 100 ng/ml
Dosage d'AT activité, fondé sur l'inhibition de l'anti-II a	Augmentation de 5-10% par 100 ng/ml	Pas d'influence	Pas d'influence
Activité anticoagulante des protéines C et S	Augmentation des taux		
Test de résistance à la protéine C activée	Augmentation du ratio		

* dépend du titre de la thrombine utilisé et du degré de dilution du plasma, AT : Antithrombine.

Il y a **peu de corrélation** entre les temps de coagulation mesurés in vitro et les manifestations cliniques d'un patient. Le laboratoire devra être informé de la molécule prescrite pour le bon choix de technique dans lesquelles l'anticoagulant n'intervient pas.

En général, ces tests ne peuvent pas servir à évaluer de façon fiable ni la concentration de médicament, ni le risque hémorragique ou thrombotique qui en dépend [79, 110]. D'où la nécessité d'utiliser des tests biologiques plus spécifiques pour gérer les situations à risques.

3. Tests spécifiques des AOD

Ces tests reposent sur l'utilisation de **substrats chromogènes et immunologique spécifiques**, mesurent séparément chaque facteur de la coagulation. Ils sont basés sur des tests de mesures **d'activité anti-IIa** dérivés du temps de thrombine pour le dabigatran ou **anti-Xa** spécialement calibrés aux AOD pour quantifier les Xabans.

Ils sont primordiaux dans certains nombres de **situations critiques** ; *hémorragie majeure active* ou accident thromboembolique nécessitant d'un *acte invasif urgent* et à *risque hémorragique* pour vérifier que la concentration résiduelle est compatible avec le geste.

Les résultats sont exprimés en concentrations pondérales (**ng/ml**) obtenues à partir de tests calibrés à l'aide de plasmas titrés surchargés en AOD à doser. Une valeur seuil de 30 ng/ml permet d'éliminer la présence du médicament, elle a été proposée par le GIHP [111].

3.1. Dosage spécifique du dabigatran

Ces tests ont été développés au vu des limites de temps de thrombine vis-à-vis du dabigatran.

3.1.1. Le temps d'écarine

Le test est basé sur l'écarine (protéase purifiée extraite du venin de vipère *Echis carinatus*). Cette enzyme transforme la prothrombine en meizothrombine, leur effet sur un substrat chromogène est mesurable. L'action procoagulante est sensible à l'effet inhibiteur des anti-IIa directs, donc au dabigatran, mais insensible aux héparines ou à l'AT[27].

A. Test de coagulation à l'écarine ou ECT

L'ECT est un test chromométrique de génération de meizothrombine. L'activité thrombine-like de la meizothrombine est inhibée par le dabigatran, entraînant un allongement du temps de coagulation proportionnel à la quantité plasmatique de l'anticoagulant [29, 112]. L'ECT présente une corrélation linéaire, même pour des concentrations très élevées (supérieures à 600 ng/ml) (figure 12) [96].

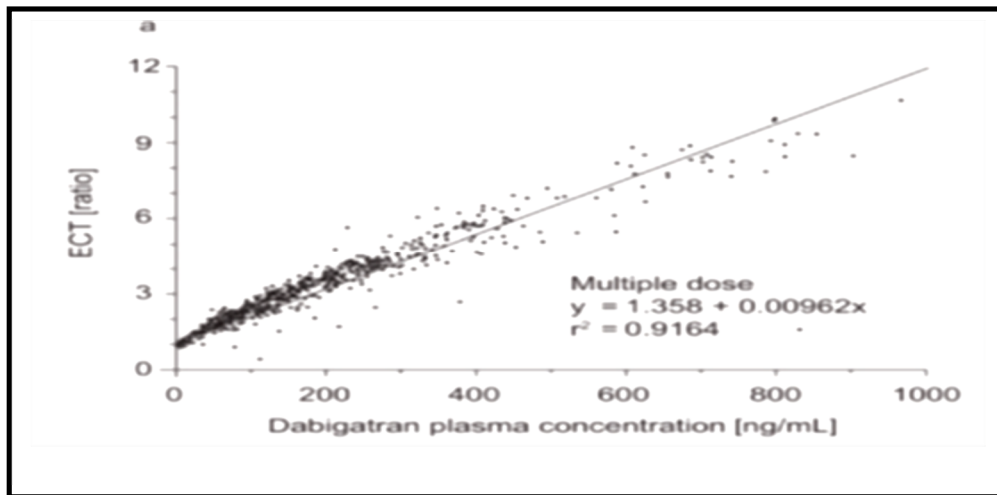


Figure 12 : l'ECT en fonction de la concentration de dabigatran à l'état d'équilibre et après administration de multiples doses [4]

L'ECT semble être un bon moyen de mesure **quantitative**. Il est **simple, rapide et précis** pour **les inhibiteurs directs de la thrombine**. Cependant est influencé par le fibrinogène et la prothrombine du plasma, et n'est pas compatible avec tous les automates d'hémostase pour des raisons optiques, ce qui restreint son utilisation [92].

B. Test chromogénique à l'écarine (ECA : STA®-ECAII)

La thrombine résiduelle va hydrolyser un substrat chromogène et spécifique, libérant le chromophore paraNitroAnilide (pNA). L'intensité lumineuse est mesurée à 405 nm.

Le principe repose sur la mesure de changement de couleur à 405 nm après clivage par le meizothrombine d'un substrat synthétique couplé à un chromophore pNA, en présence d'une quantité connue et en excès de FIIa. Ce processus est inhibé par les anti-IIa (dabigatran) présents dans l'échantillon à tester. La mesure de l'activité anti-IIa est basée sur la mesure de la thrombine résiduelle grâce à un peptide chromogène.

La quantité de pNA générer est inversement proportionnelle et de façon linéaire à la concentration de dabigatran. Cette linéarité est vérifiée aussi avec la méthode de référence pour des taux entre 40 et 900 ng/ml [27, 113].

Grâce à l'utilisation de standards, une droite de calibration peut être établie. Il ne présente pas les inconvénients cités précédemment avec l'ECT, ce qui lui permet d'être automatisable. À noter qu'une différence de sensibilité de l'écarine au dabigatran peut être observée entre les lots [27].

Le test ECA (STA®-ECAII) a été étudié au CHU de Bordeaux par l'équipe du Dr Freyburger à l'aide d'un analyseur STA-R®. Les résultats obtenus ont été comparés à la méthode de référence et présentés sur le poster de l'ISTH [114] (figure 3).

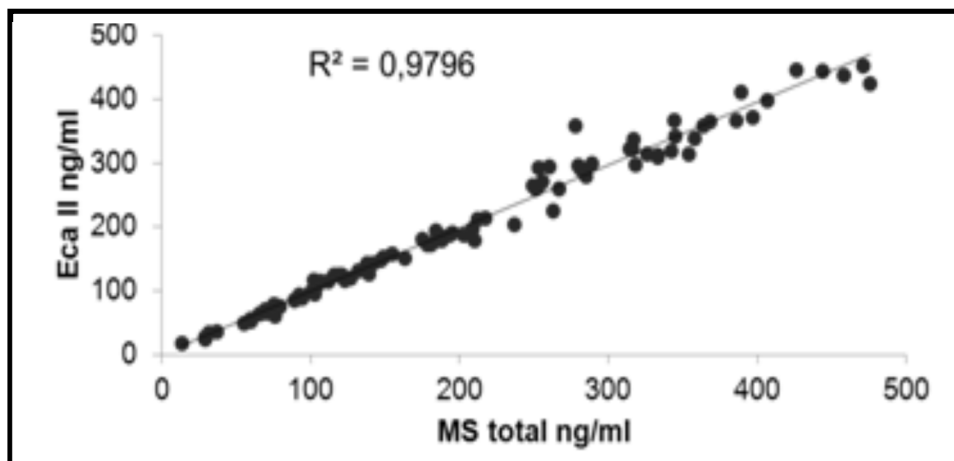


Figure 13 : Corrélation entre le dosage du dabigatran réalisé par ECAII et LC-MS/MS au CHU de Bordeaux [114].

Il est rendu par le groupe français *Stago Diagnostica*. L'utilisation de calibrant et de contrôles spécifiques sont nécessaires. Il est **insensible** aux LA, à l'héparine et aux variations des taux des facteurs de la coagulation. Ses performances sont excellentes jusqu'à une limite de 15 ng/ml, avec une très bonne corrélation à la technique de référence [115]. Grâce à une longue stabilité au bord (3 jours) et à 2-8°C (28 jours), le réactif s'adapte facilement à l'activité de tous les laboratoire [116].

C. Technique BIOPHEN®

La technique chromogénique BIOPHEN® Kit DTI pour direct thrombin inhibitor (*Hyphen Biomed*) permet de doser le dabigatran et d'autres inhibiteurs directs de la thrombine [114].

3.1.2. Temps de thrombine diluée ou dTT

Il s'agit d'un test réalisé sur le plasma du patient dilué en présence de plasma normal, avec ajout d'une quantité connue de thrombine. Cette dilution permet de diminuer la sensibilité et la durée d'analyse. Une droite d'étalonnage est établie en réalisant un TT sur un PPP contenant des concentrations croissantes de dabigatran [27].

A. Hemoclot® Thrombin Inhibitor (HTI)

Il est développé par le laboratoire français Hyphen Biomed. Ses bonnes performances font qu'il est recommandé par le laboratoire produisant le dabigatran "Boehringer Ingelheim". Le test possède une grande linéarité au-dessous de 50 ng/ml jusqu'aux des concentrations élevées (800 ng/ml) et même au-delà par dilution du plasma à doser [98].

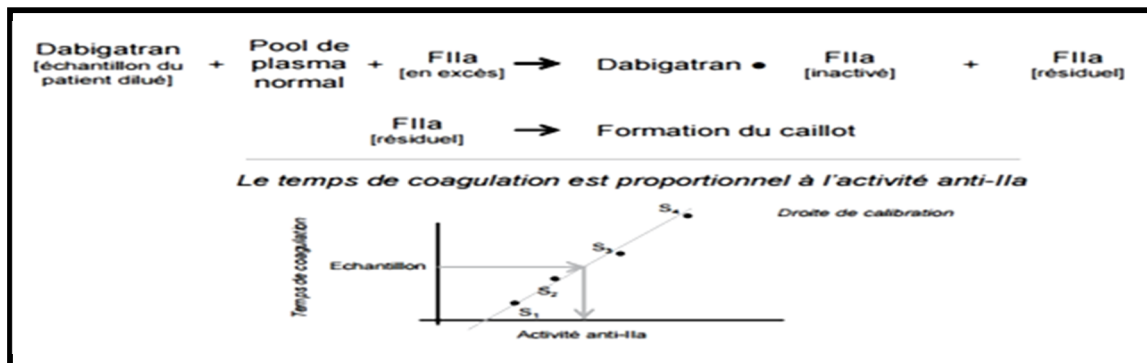


Figure 14 : Mesure de l'activité antithrombotique liée au dabigatran selon la méthode anticoagulante Hemoclot® Thrombin Inhibitors [101].

L'étude de groupe MM. Samama a montré qu'il existe une relation linéaire entre la concentration en dabigatran et le temps de coagulation avec l'Hémoclot® [117].

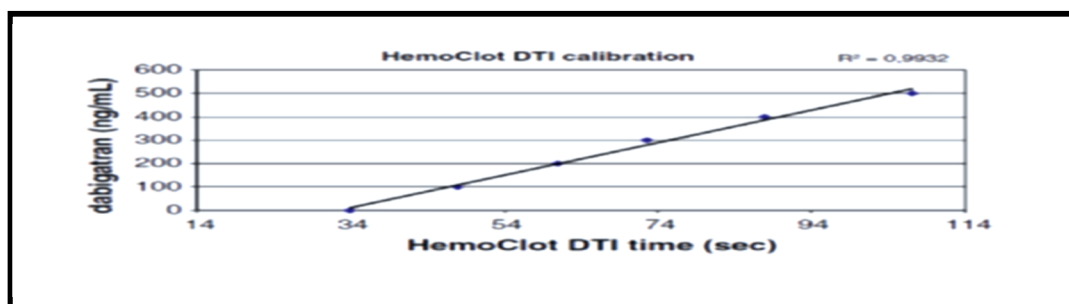


Figure 15 : Droite de calibration de l'Hemoclot® pour le dabigatran après administration de 220 mg d'étéxilate de dabigatran à des volontaires sains [117].

Contrairement au TT, l'Hémoclot® dTT calibré permet de réaliser une mesure **quantitative** sur une **large gamme de concentration**[29]. Son utilisation en cas de surdosage est aussi possible [4]. L'Hémoclot® étant un test récemment développé, il sera nécessaire de déterminer des valeurs normales d'un traitement bien conduit. Un temps de coagulation dépassant 65 secondes semble associé à un sur risque hémorragique [102].

B. dTT « maison » sur automate ACL TOP® 700 LAS

Il s'agit d'une adaptation du dTT, validée au laboratoire d'hémostase de l'hôpital Pellegrin (CHU de Bordeaux) en 2015 et qui y est utilisée depuis 2009, sur un automate à fort cadence avec des réactifs stables. L'échantillon est dilué dans un plasma contrôle normal (HemosIL® Normal Control Assayed, *Werfen*). La thrombine utilisée, Thrombin Time HemosIL®, est reconstituée avec 10 ml d'eau distillée. Le calibrant et contrôle sont fournis par la société *Hyphen BioMed* [92]. Le caillot formé opacifie le milieu, et modifiant l'énergie transmise au photo-détecteur pour une émission à **671 nm (Tableau IX)**.

Tableau IX : Configuration utilisée pour le dosage du dabigatran sur ACL TOP® 700 [92].

	Nom de réactif	Pradaxa® diluant
Pré-dilution de l'échantillon	Echantillon	28 µl
	Volume diluant	112 µl
	Facteur de dilution	5
Réactif déclenchant	Nom de réactif	Prad thrombine-Eau
	Volume	75 µl
Volume échantillon prélevé	75 µl	
Calibrants	Dabigatran Plasma calibrator de HYPHEN BioMed	
Courbe de calibration	<p style="text-align: center;">Courbe de calibration du dabigatran sur ACL TOP LAS</p> <p style="text-align: center;">$y = 1,191x - 23,96$ $R^2 = 0,999$</p>	
Début d'acquisition	10 secondes	
Durée d'acquisition	600 secondes	

La concentration en dabigatran de 88 échantillons (sex ratio = 1) a été mesurée. Les valeurs comparatives de référence ont été obtenues par la méthode HPL-CMS/MS. Les temps de coagulation (10-600 sec) sont linéairement corrélés à la concentration en dabigatran (pour une gamme de 0-1000 ng/ml).

Le dTT « maison » présente **une très bonne corrélation** à la méthode de référence pour une gamme de concentrations étendues :

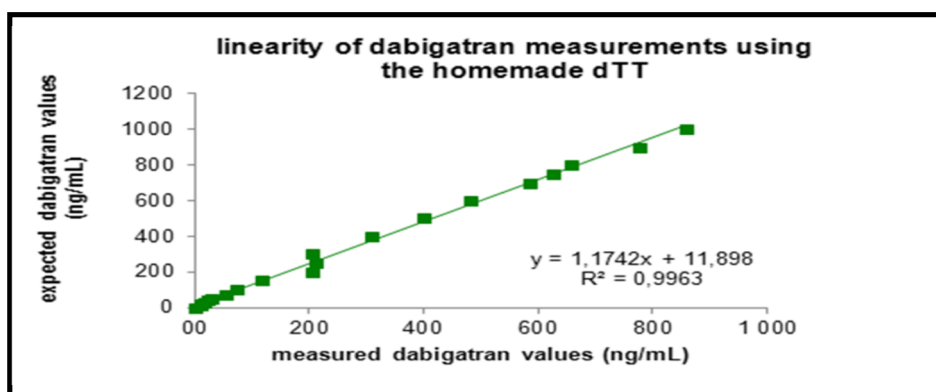


Figure 16 : Corrélation entre le dosage du dabigatran réalisé par dTT maison et HPLCMS/MS au CHU de Bordeaux [114].

Les tests Hemoclot® et STA®-ECA II (Stago) ont été comparés sur des échantillons de plasma de patients (n=26) du CHU de Bordeaux (Figure 17).

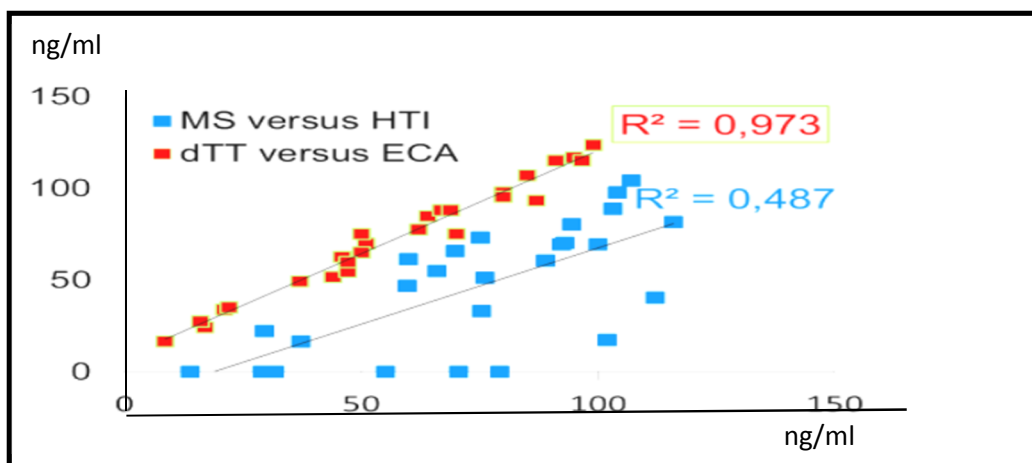


Figure 17 : Comparaison de dosages du dabigatran par Hemoclot® et STA®-ECAII [114].

La corrélation observée avec le test HTI est plus faible, principalement attribuable à des valeurs discordantes inférieures à 100 ng/ml ($R^2=0,487$). Pour cette même plage de concentration, les tests ECA et dTT sont fortement corrélés ($R^2=0,973$).

Les **méthodes chromogéniques** sont de plus en plus utilisées que les méthodes chromométriques. La mesure de l'activité anti-IIa par la méthode chromogénique est limitée grâce au problème de **standardisation** des résultats entre les réactifs, ainsi les informations relatives à la **linéarité** et à la **sensibilité** de ce test chez des patients traités par dabigatran sont **très peu disponibles**. Toutefois une étude évaluant l'effet de l'épirudine (autre inhibiteur direct de FIIa) sur la mesure de l'activité anti-IIa a montré une linéarité excellente et une bonne sensibilité. Ce qui encourage à l'utilisation potentielle de ce dosage chromogénique pour doser l'activité du dabigatran [118]. En plus, il est **insensible** aux **autres troubles** de la coagulation [112]. La méthode devrait être relativement facile à exécuter avec un coagulomètre ordinaire [95].

3.2. Dosage spécifique aux « xabans »

Les rares études concernant la mesure de l'activité anticoagulante de l'apixaban et du rivaroxaban ont présenté des résultats semblables. Il est possible que les xabans entraînent un effet identique sur les tests de dosage [119].

3.1.2. Dosage de l'activité anti-Xa

Actuellement les méthodes **chromogéniques** sont les plus pratiquées. Elles consistent à mesurer l'activité des enzymes de la coagulation à l'aide de **substrats chromogènes**, petit peptide spécifique du FXa lié à la pNA. Le clivage de substrat va libérer le pNA, le signal est mesuré à 405 nm qui correspondent à l'onde d'absorption de chromophore. La pente du signal généré est inversement proportionnelle à la concentration du médicament à doser.

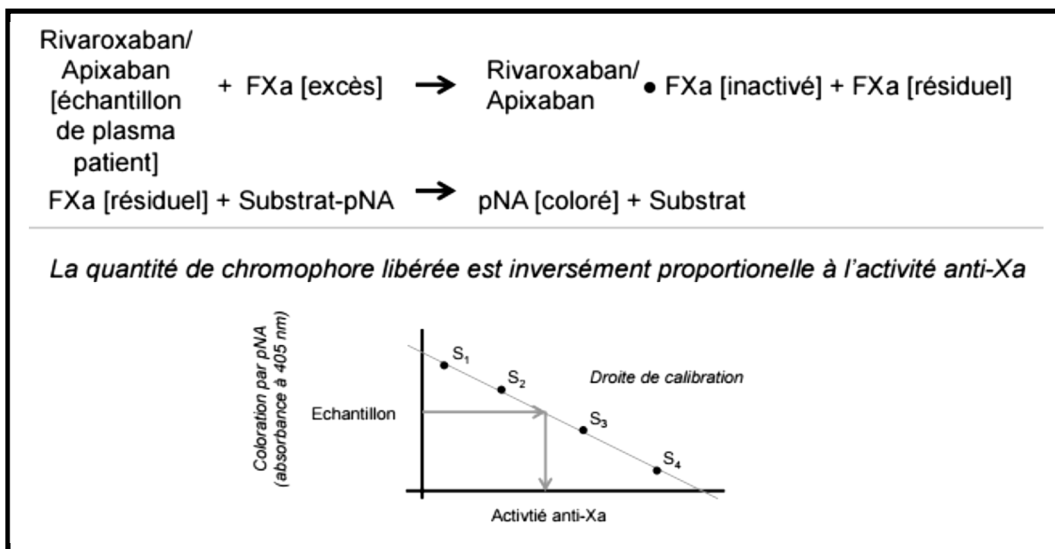


Figure 18 : Principe simplifié du dosage de l'activité anti-Xa[120]

Une droite d'étalonnage est obtenue à partir d'un PPP surchargé avec des concentrations connues en l'anti-Xa. Ces tests sont réalisés à l'aide des calibrants et contrôles adéquats utilisant même trousse de dosage des héparines [34]. Il est nécessaire d'utiliser des calibrateurs spécifiques [120].

Les tests commercialisés utilisant cette méthode de dosage sont **STA® Liquid anti-Xa**, **Stachrom**, **Coatest**, **Rotachrom** et autres méthodes développées par *Diagnostica Stago*; **Biophen® Direct Factor Xa Inhibitors**, *Hypen Biomed* ; **HemosIL® Liquid anti-Xa**, *Instrumental Laboratory* ; **Technochron anti-Xa**, *Technocolone*). Le test de Hyphen Biomed est insensible aux héparines par l'ajout d'un tampon Tris-EDTA-NaCl [121].

Une étude multicentrique établie par *L.M. Asmis et al*, comparé les résultats obtenus par (Biophen® Heparin) avec ceux obtenus par LC-SM/SM, conforme que ce test est exact et précis[122]. Alors que *M.M. Samama et al* sont intéressés à l'évolution de l'activité anti-Xa mesurée par une méthode Rotachrom® modifiée (figure 10)[117].

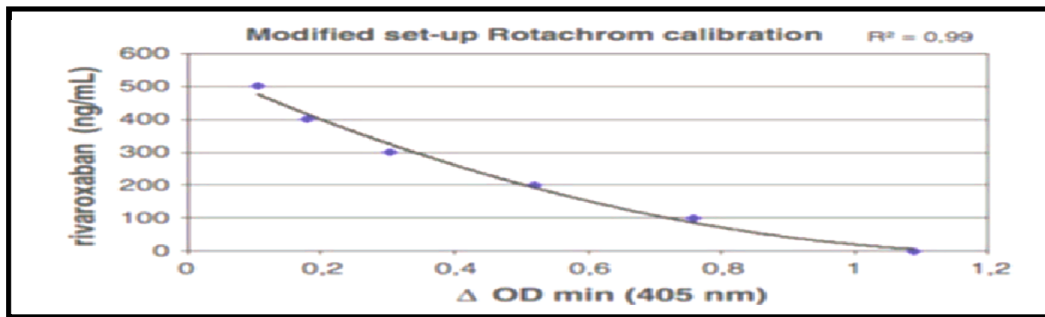


Figure 19 : Courbe de calibration du Rotachrom® pour différentes concentrations en rivaroxaban [117].

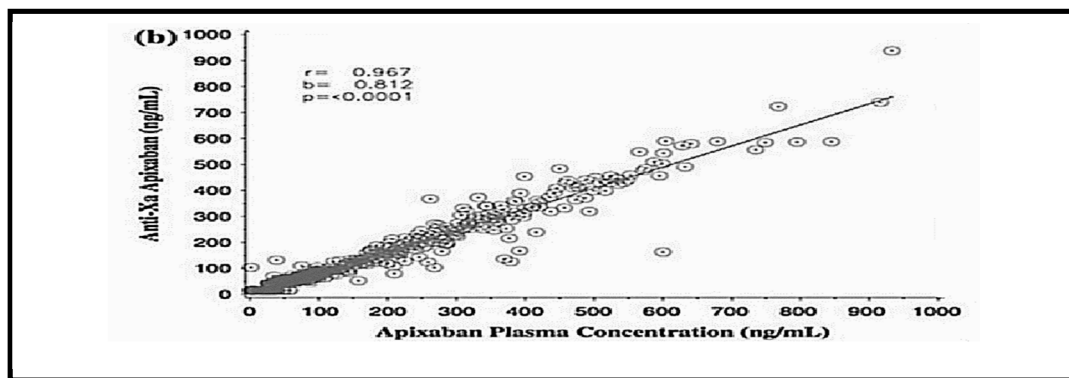


Figure 20 : Mesure de l'activité anti-Xa en fonction de la concentration en apixaban [119]

Le processus de dosage présente une très **bonne spécificité**, une **haute sensibilité**, une **réponse linéaire** pour une **large gamme** de concentration, et une **meilleure disponibilité**. La **corrélation** aux taux mesurés par LC-MS est **excellente**. Cependant les dilutions du plasma entraînent une élévation de CV. Par conséquent, cette méthode semble être la plus adaptée pour surveiller des malades traités par un anticoagulant anti-Xa direct [4].

En urgence, pour les laboratoires qui ne disposant pas d'un dosage spécifique, un dosage d'héparine avec un résultat nul permet d'affirmer l'absence de concentration cliniquement significative d'inhibiteurs directs du FXa et que l'anticoagulant a été éliminé [4, 92]

C. Dosage « maison » sur automate ACL TOP® 700 LAS

L'échantillon de plasma est dilué au tiers en tampon (diluante HemosIL® Factor Diluent de la société *Werfen*). Les réactifs intermédiaire et déclenchant sont les mêmes que ceux utilisés aux dosages des héparines en routines ; Coamatic® Heparin S-2732 15 mg qui est reconstitué avec 6 ml d'eau distillée et laissé 30 mn à température ambiante et Coamatic® Heparin Factor Xa 35 nKat, *Werfen* reconstitué par 7,5 ml d'eau distillée puis gardé 30 mn à la température ambiante. Les calibrants et contrôle sont fournis par la société *Hyphen BioMed* [92].

Le test anti-Xa « maison » est très **performant**, il est **fiable** et très **bien corrélé** pour des taux plasmatiques entre 30 et 500 ng/ml (Figure 21) [92].

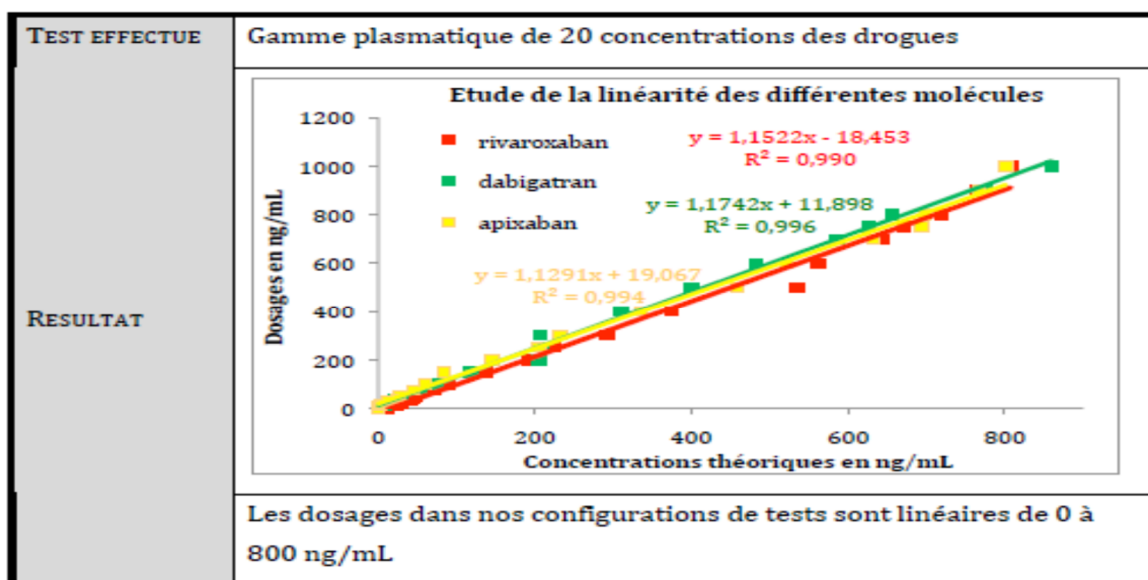


Figure 21 : Etude de linéarité des méthodes de dosage « maison » des différents AOD [92]

Tableau X : Configuration des dosages du rivaroxaban et apixaban sur ACL TOP® [92]

Pré-dilution	Echantillon	33 µl												
	Nom du diluant	Factor Diluent												
	Volume diluant	66 µl												
	Facteur de dilution	3												
Réactif intermédiaire	Nom de réactif	Substrat CMX												
	Volume	67 µl												
Réactif déclenchant	Nom de réactif	FXa CMX												
	Volume	83 µl												
Volume d'échantillon prélevé	10 µl													
Calibrants	BIOPHEN RIVAROXABAN® PLASMA CALIBRATOR de HYPHEN BioMed													
Courbe de calibration	<p style="text-align: center;">Courbe de calibration du rivaroxaban sur ACL TOP LAS</p> <table border="1"> <caption>Données de la courbe de calibration du rivaroxaban</caption> <thead> <tr> <th>ng/mL</th> <th>Log10 (y) mAbs/min</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>3,12</td></tr> <tr><td>50</td><td>3,016</td></tr> <tr><td>150</td><td>2,912</td></tr> <tr><td>250</td><td>2,808</td></tr> <tr><td>500</td><td>2,496</td></tr> </tbody> </table>		ng/mL	Log10 (y) mAbs/min	0	3,12	50	3,016	150	2,912	250	2,808	500	2,496
ng/mL	Log10 (y) mAbs/min													
0	3,12													
50	3,016													
150	2,912													
250	2,808													
500	2,496													
Calibrants	BIOPHEN APIXABAN® PLASMA CALIBRATOR de HYPHEN BioMed													
Courbe de calibration	<p style="text-align: center;">Courbe de calibration de l'apixaban sur ACL TOP LAS</p> <table border="1"> <caption>Données de la courbe de calibration de l'apixaban</caption> <thead> <tr> <th>Apixaban en ng/mL</th> <th>Log10 (y) mAbs/min</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>3,12</td></tr> <tr><td>59</td><td>3,02</td></tr> <tr><td>118</td><td>2,91</td></tr> <tr><td>236</td><td>2,81</td></tr> <tr><td>531</td><td>2,50</td></tr> </tbody> </table>		Apixaban en ng/mL	Log10 (y) mAbs/min	0	3,12	59	3,02	118	2,91	236	2,81	531	2,50
Apixaban en ng/mL	Log10 (y) mAbs/min													
0	3,12													
59	3,02													
118	2,91													
236	2,81													
531	2,50													
Début d'acquisition	20 secondes													
Durée d'acquisition	60 secondes													

Hemoclot® (temps de thrombine dilué) ou le **temps d'écarine** sont des tests spécifiques de l'activité antithrombine du dabigatran. L'activité anti-Xa des xabans est mesurée grâce à un test **chromogénique calibré**. Ces examens sont **simples** à réaliser, **rapides** et **automatisables**, ils ont une **corrélation linéaire** avec les concentrations plasmatiques mesurées par la méthode de référence. L'interprétation des résultats doit se faire en fonction de la molécule, la dose, la posologie, le délai écoulé entre la dernière prise et le prélèvement et la fonction rénale du patient (formule de Cockcroft et Gault). Il n'existe aujourd'hui aucune valeur cible pour adapter ces traitements, ni de valeur pour lesquelles le risque hémorragique est jugé trop important. Une concentration plasmatique < 30 ng/ml est considérée infra-thérapeutique et donc sans majoration du risque hémorragique.

Quelle que soit la méthode exploitée pour la surveillance des AOD, elle sera **moins performante** pour **les faibles concentrations** (<30ng/ml) que la LC-MS/MS. Dans la pratique, les méthodes spécifiques sont les méthodes de choix, dans la majorité des cas, pour la gestion des patients, puisque c'est au-dessus de la valeur « seuil » de 30 ng/ml que le dosage possède le plus grand intérêt, tandis que le recours à LC-SM/SM est justifié aux très faibles dosages. Toutefois, il faudra faire attention car ces tests mesurent **l'activité enzymatique** exprimée en **concentration**, mais pas la concentration directement [123].

Dans la plupart des établissements de soins, et dans de nombreux laboratoire de biologie, ces tests ne sont pas encore disponibles en routine, leur réalisation étant le plus souvent regroupée ou sous-traitée sur un site spécialisé [27].

Ils semblent les tests de coagulation les plus adaptés, même si leurs intervalles de référence dans différentes situations cliniques restent à valider [124, 125].

Les gammes d'utilisation de ces tests rendent très utiles pour dépister les surdosages. En revanche, leurs sensibilités ne semblent pas suffisantes pour contrôler l'observance de ces traitements. Par ailleurs, les modifications d'activités anti-Xa sont différentes d'une molécule à l'autre (rivaroxaban, apixaban) remettant l'interprétation de ces résultats hasardeuse sans connaissance au préalable de la molécule à doser [3].

Les tests spécifiques commercialisés ne sont pas encore inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) [34]. Ces tests, plus élaborés, ne sont généralement pas disponibles en routine et sont principalement réalisés par des laboratoires spécialisés.

En cas d'urgence et de nécessité de prise de décision rapide, le GIHP a proposé une **solution dégradée** basée sur les valeurs des TQ et TCA pour le dabigatran et rivaroxaban. Un TQ normal associé à un TCA normal, permet de conclure que le taux de dabigatran ou des xabans est très bas [126].

Tableau XI : Les différents tests pour doser les AOD[4]

Tests	Dabigatran		Rivaroxaban	
	Sensibilité/ linéarité	Utilisation pour monitoring	Sensibilité /linéarité	Utilisation pour monitoring
TP/TQ	+/-	Non	++/-	Oui qualitatif -Sensibilité en fonction de thromboplastine. -Ne pas utiliser l'INR.
TCA	++/-	Oui qualitatif Sous-estimation des taux élevés	+/+	Non ; Préférer le TP
TT	++++	Oui qualitatif -Trop sensible, -TT normal exclut la présence de dabigatran	0	Non
Hemo- clot®	+++	Oui quantitatif test spécifique	0	Non
ECT	+++	Oui quantitatif	0	Non
Activité anti-IIa	+++	Oui quantitatif	0	Non
Activité anti-Xa	0	Non	+++/+	Oui quantitatif/ coagulomètre standard

- ✓ **La connaissance des réponses des examens de la coagulation aux AOD pour le clinicien et le biologiste est primordiale.**
- ✓ **Les réponses des différents tests de coagulation varient en fonction de l'anticoagulant utilisé (Dabigatran ou Rivaroxaban ...).**
- ✓ **TP et TCA sont disponibles à tout moment mais ne sont pas spécifiques.**
- ✓ **Le dosage de l'activité anti-Xa ou anti-IIa sont moins disponibles mais spécifiques nécessitant d'un plasma calibrés (standardisation nécessaire).**

la phase d'initiation par l'inhibiteur plasmatique de facteur tissulaire(TFPI) et l'inactivation de la phase d'amplification par la protéine C activée.

La liaison à l' α 2-macroglobuline est un autre mécanisme physiologique d'inactivation de la thrombine. Dans ce complexe, la thrombine ne peut plus lier ses substrats endogènes, en particulier le fibrinogène. Cependant, son site actif reste accessible aux substrats synthétiques de petite taille utilisés dans le TGT. L'activité du complexe thrombine/ α 2-macroglobuline doit donc être soustraite à l'activité totale mesurée par le TGT. La thrombine active également les plaquettes qui participent à la construction du thrombus et procurent une surface catalytique à la coagulation. Son action s'étend à l'ensemble du système vasculaire, puisque il se retrouve, entre autres, parmi ses cibles les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales et les monocytes.

La quantité de thrombine formée in vivo est strictement contrôlée afin de produire une réponse physiologique adaptée. Schématiquement, une surproduction de thrombine (hypercoagulabilité) constitue un risque **de thrombose**, alors qu'une trop faible quantité de thrombine formée (hypocoagulabilité) augmente le risque de **saignements**.

Les tests de coagulation classiques (TQ et TCA, TT) reposent sur des temps arrêtés dès la génération des premières traces de fibrine, avec lequel une petite quantité initiale (<5%) en FIIa est suffisante pour convertir le fibrinogène en fibrine et former un caillot. Alors que, la majeure partie de la thrombine est produite au sein du caillot (95 %) [128]. En plus, les concentrations des activateurs utilisés in vitro sont 1000 fois supérieurs aux concentrations in vivo. Ces ne reflètent en réalité que la phase d'initiation de la production de thrombine, ne donnent pas d'information sur les phases d'amplification-inhibition.

Pour évaluer la cinétique de thrombine formée d'une réaction complète de coagulation, un test d'hémostase **globale** comme **le test de génération de thrombine** est approprié.

2. Principe de test de génération de thrombine (TGT)

Le TGT est connu depuis les années 1950 [129, 130], mais ce n'est développée et automatisée qu'au début des années 1990 [131]. A la différence des tests usuels, le TGT explore également la phase de propagation et la phase de terminaison.

Il permet d'estimer le **potentiel hémostatique global** d'un plasma à générer de la thrombine après activation de la coagulation in vitro, par du facteur tissulaire ou un autre déclencheur, au cours d'une période pouvant aller jusqu'à 2 heures. Le TGT utilise un **substrat** synthétique sélectif de la thrombine, couplé soit à un **chromogène**, soit à un **fluorophore**. Le signal produit est mesuré en continu, **directement proportionnel** à l'activité protéolytique de la thrombine, donc à sa quantité présente sous forme active dans le mélange réactionnel [47]. Par conséquent, il permet d'individualiser des phénotypes **normo**, **hypo-** (baisse de la génération de thrombine donc risque hémorragique) ou **hyper-coagulables** (augmentation de la génération de thrombine, risque thrombotique) [108].

3. Les méthodes disponibles

Quatre trousse de réactifs disponibles sur le marché, deux sont certifiés CE en tant que réactifs de diagnostic in vitro. Ces kits se différencient par le type de substrat utilisé et l'appareillage pour lequel le kit a été adapté (Annexe M). Le **substrat** doit être de **faible affinité** pour la thrombine, avec une **constante catalytique faible** afin d'éviter une inhibition compétitive avec l'antithrombine [132].

Actuellement, la fluorimétrie est la technique utilisée afin de détecter en temps réel la génération de thrombine. Les activateurs sont utilisés à des concentrations se rapprochant ainsi des conditions qui ont lieu physiologiquement dans le sang.

Afin de corriger l'effet matrice du plasma, pour chaque échantillon, l'activité de la thrombine est mesurée en parallèle en présence du calibrateur et en son absence, ce qui permet de quantifier la quantité réelle de thrombine formée à chaque temps [133, 134]. Ce signal se rapproche à celui induit par une quantité normalisée de thrombine exogène ajoutée dans le plasma [135].

Le grand avantage de la technique fluorimétrique est l'**absence d'interférence** du fibrinogène et des plaquettes, ce qui permet de mesurer la génération de thrombine à la fois dans le plasma pauvre en plaquette mais aussi dans le plasma riche en plaquette[47].

Les résultats obtenus sont transposée sur un graphe qui évalué grâce à des paramètres toutes les réactions pro- et anticoagulantes qui régulent la formation et l'inhibition de la thrombine [135].

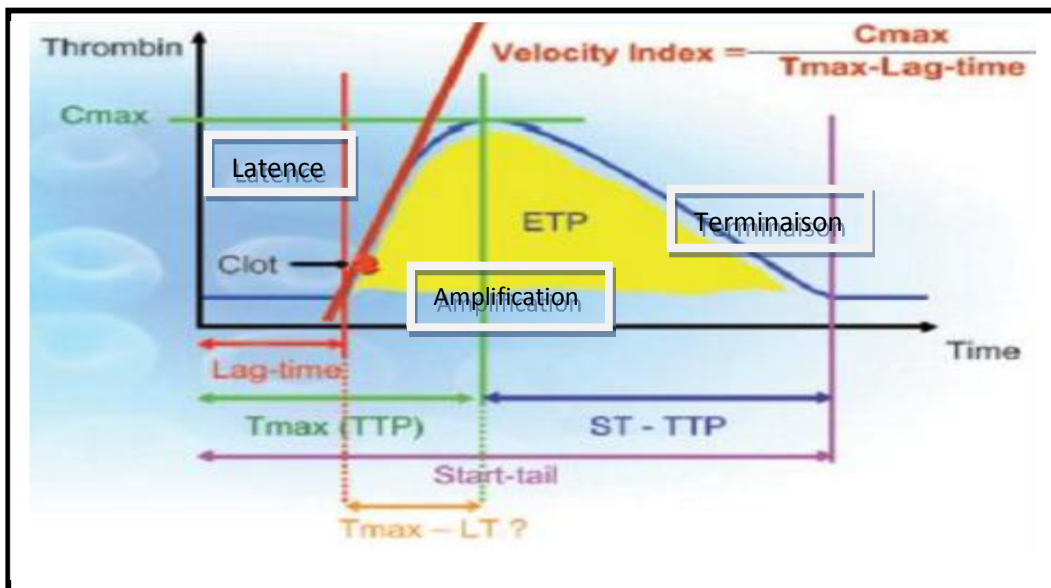


Figure 23 : Thrombogramme et les paramètres associés [135]

Les paramètres cinétiques de la courbe de génération de thrombine sont [128, 135] :

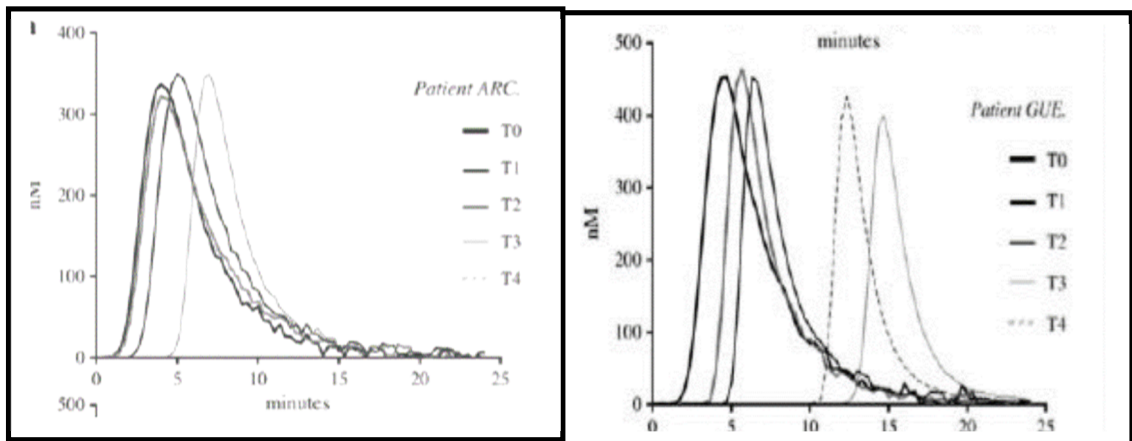
- Le « lag-time » (temps de latence) qui est le temps nécessaire en minutes pour la détection des premières traces de thrombine (10 nM) ;
- Le « time to peak » (TTP) qui est le temps maximum Tmax pour atteindre du pic de génération de thrombine ;
- Le « peak » (pic ou la hauteur du pic) qui convient à la concentration maximale (Cmax) exprimée en nM de thrombine, il correspond au moment où la vitesse de formation de thrombine est la plus importante ;
- L'ETP (potentiel de thrombine endogène) qui est l'aire sous la courbe, représente la quantité totale de thrombine formée lors du test ;
- Le « start-tail » ST (temps de fin) qui correspond au temps où il n'y a plus de thrombine libre ;
- Velocity Index (VI) ou indice de vélocité, il mesure la cinétique initiale de la formation de thrombine : $VI = \text{peak} / [(\text{time to peak} - \text{lag-time})]$ [128].

4. Outil de compréhension de l'effet des AOD sur la coagulation

Le TGT a été utilisé dans différents domaines, pour tenter d'évaluer le risque thrombotique [128]. Les nouveaux anticoagulants oraux ont également été testés. Les modifications des paramètres du TGT ont été suivies au cours du temps pour évaluer l'efficacité du traitement anticoagulant [136, 137]. Des études ont montré que le TGT pourrait à lui seul permettre d'évaluer l'efficacité des différents traitements anticoagulants [138].

4.1. Effet du dabigatran

Le dabigatran entraîne un retard dans l'apparition du pic de thrombine, figurée par un allongement progressif, dose-dépendant du « lag-time » ainsi que du Tmax [139]. L'ETP et l'index de vélocité diminuent de façon proportionnelle à la concentration en dabigatran [140, 141]. Par contre, la Cmax n'est pas affectée [92] (Figure 24).



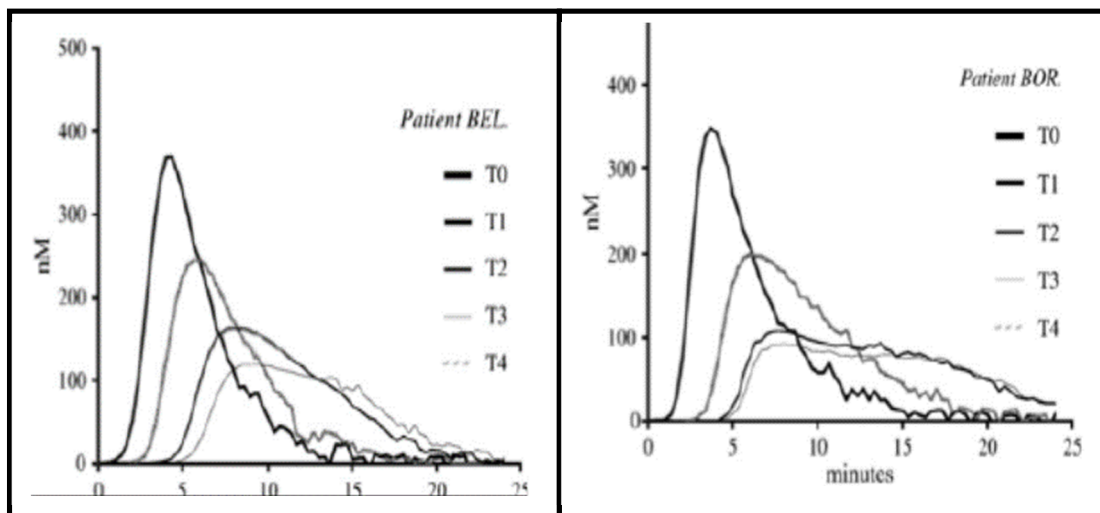
Figures 24 : Evolution du thermogramme du TGT chez deux patients traités par dabigatran

(première dose T1, T2 4 jours plus tard, T3 à 1 semaine et T4 à 2 semaines) [142]

Ainsi, en théorie le TGT pourrait être utile au dosage du dabigatran, mais il est actuellement inapproprié en routine quotidienne, et pas disponible dans la majorité des laboratoires de biologie médicale [4].

4.2. Effet du Rivaroxaban et de l'apixaban

Globalement l'effet in vitro est le même pour ces molécules. Leur impact est très différent de celui observé avec le dabigatran. La génération de thrombine est inhibée de manière concentration dépendante dans toutes ses composantes ; le « lag-time » et le T_{max} sont allongés, tandis que la C_{max} et l'indice de vélocité sont diminués. Il y a donc une perturbation importante de la cinétique et de la concentration maximale de thrombine mais l'ETP reste relativement peu modifié à dose thérapeutique [142, 143].



Figures 25 : Evolution des courbes du TGT chez deux patients traités par rivaroxaban (première dose T1, T2 4 jours plus tard, T3 à 1 semaine et T4 à 2 semaines) [142]

Le rivaroxaban et l'apixaban ralentissent la génération de thrombine mais ne réduisent pas la quantité totale de thrombine formée [137].

Le TGT renseigne sur la quantité et la cinétique de formation de thrombine maximale par un individu dans un contexte donné, ainsi il permet d'évaluer l'efficacité du traitement anticoagulant, ce qui pourrait rendre à long terme une prise en charge personnalisée.

Le TGT s'avère être un outil très intéressant dans l'étude de l'effet des AOD sur la cinétique de la coagulation. Cependant, cette technique n'est pas accessible en routine [144], **longue** à mettre en œuvre, nécessite une **standardisation** et une **détermination des valeurs seuils** avant son application dans la pratique clinique [128].

V. Les propositions de prise en charge de patient sous AOD

1. Les relais des anticoagulants

Lors d'une prise en charge de la MTE, différents types d'approche sont adoptés.

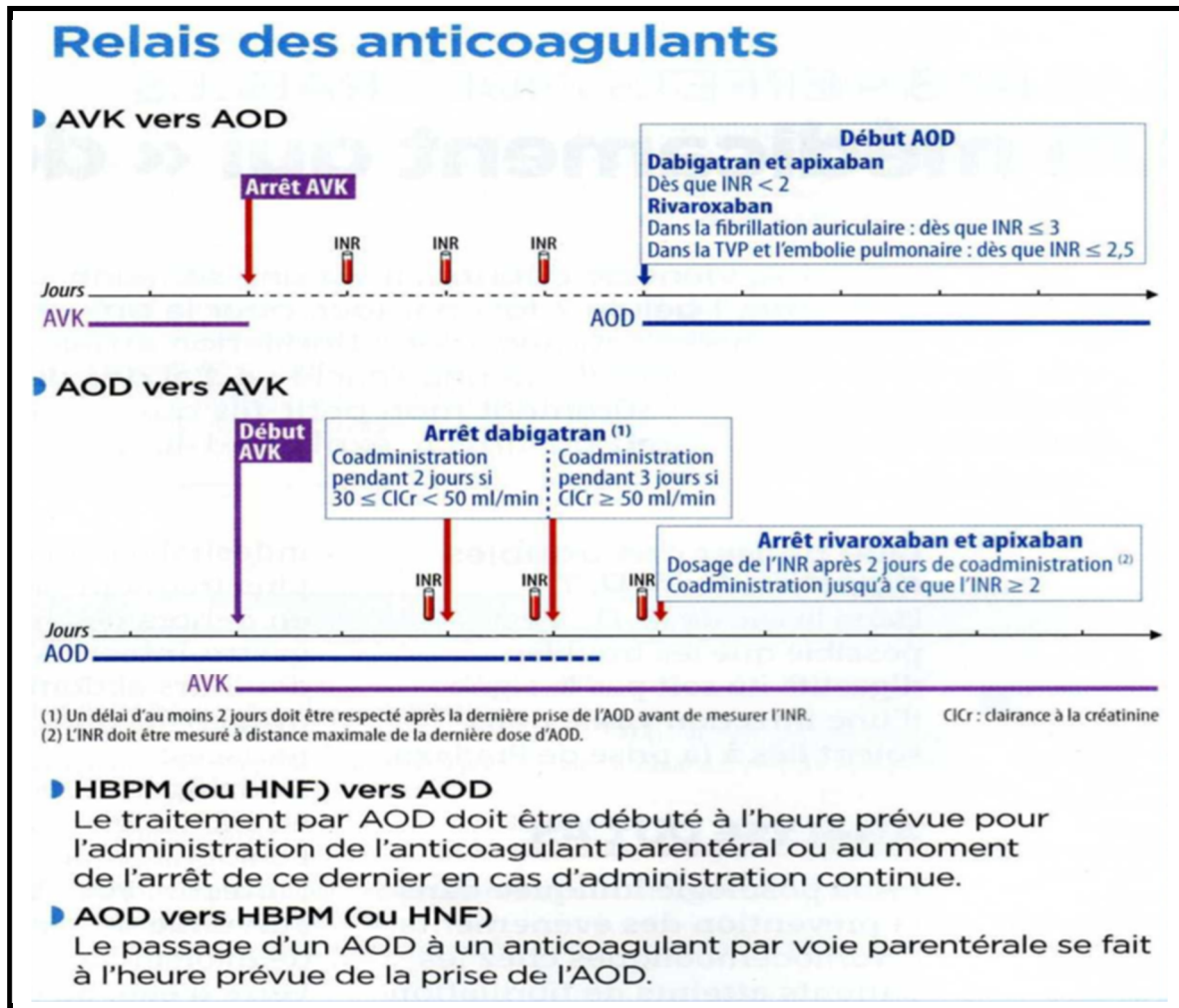


Figure 26 : Le relais des anticoagulants[1]

1.1. Les relais des anticoagulants parentéraux par un AOD

Les AOD bloquent l'activité enzymatique d'un facteur de coagulation, de façon directe et réversible, ce qui implique que le **délai d'apparition** et de **disparition** de *l'effet anticoagulant* est **rapide**[28]. La conséquence pratique la plus évidente est la possibilité de se passer d'une anticoagulation injectable préalable, avec un *traitement d'emblée* pour rivaroxaban et apixaban, mais héparinothérapie initiale pour dabigatran et edoxaban.

Chez les malades recevant *un anticoagulant par voie sous-cutané* (HBPM, par exemple), la première prise d'AOD doit être administrée à la place de médicament injectable entre **0 à 2 heures** avant **l'heure fixée** ou au **moins de 4 heures** après *l'arrêt de la perfusion continue* (HNF en intraveineuse, par exemple) selon le risque hémorragique et thrombotique [4]. L'équilibre d'un traitement par héparines est surveillé par le TCA ou l'activité anti-Xa. Ces examens seront bouleversés suite à la prise des AOD, ce qui complexé ce relais.

1.2. Les relais des AOD par l'héparine

Ce relai peut être nécessaire avant d'une opération chirurgicale suspicion accompagnée d'un risque thrombotique élevé. Le traitement par héparines sera instauré à **l'heure** à laquelle *la dose suivante de l'AOD* doit être prise c'est-à-dire 12 heures après l'arrêt de l'AOD en cas de deux prises journalière, ou 24 heures en cas d'une prise par jour.

Si l'administration de l'héparine est continue, la dose de charge doit être évitée pour prévenir l'augmentation du risque hémorragique [145].

1.3. Les relais des AVK par un AOD

Ce relais peut être prévu lorsqu'il y a une difficulté à maintenir l'INR dans la zone cible. Après l'arrêt d'AVK, le traitement par l'AOD est débuté dès que **l'INR \leq 2**.

Selon l'*HAS*, le traitement par AOD peut débuter dès que l'INR égale à 2 pour apixaban et dabigatran, \leq 3 pour rivaroxaban dans la prévention des AVC et des ES et \leq 2,5 pour rivaroxaban dans la MTEV.

1.4. Le relai des AOD par un AVK

C'est la seule situation qui nécessite un **chevauchement des deux traitements**, de fait de délai d'action plutôt longue des AVK et de leur activité pro-coagulante en début de traitement (par inhibition des protéines C et de cofacteur S à action anticoagulante). L'administration de l'AOD et de l'AVK, doit être débutée simultanément jusqu'à ce que l'INR aura atteint la zone cible pendant deux mesures successives. Pour limiter l'interférence des AOD, l'INR doit être mesurée à la Cmin.

2. Moyens de réversion des AOD

Dans certaines situations critiques (hémorragie majeure, intervention chirurgicale, intoxication...) une neutralisation de l'effet anticoagulant s'avère nécessaire.

2.1. Moyens de réversion non spécifiques

Trois **agents hémostatiques** sont proposés pour antagoniser l'effet d'un AOD, sont des médicaments pro-coagulants sous forme des concentrés de facteurs de la coagulation. Il s'agit de concentré de complexe prothrombinique (**CCP non activé** de 25 à 50 UI/kg (Kanokad®, Octaplex® et Confidex®), correspond aux anciens PPSB (association de quatre facteurs vitaminiq-K dépendants : le facteur II ; Prothrombine, le facteur VII ; Proaconvertine, le facteur X ; facteur Stuart et le facteur IX ; facteur antihémophilique B) **ou concentré activé** (FEIBA®, 30 à 50 U/kg) et du facteur VII recombinant ; **rFVIIa** (Novoseven®) [4, 27].

Les agents non spécifiques exposent à un **risque thrombotique potentiel** dépend de la nature de l'agent et de sa posologie, non évalué dans ces situations particulières. Dans le registre français GIHP-NACO inclut 219 hémorragies graves survenues chez des patients traités par rivaroxaban ou dabigatran, des **CCP activés ou non** étaient administrés à 38 % des patients, suivi dans 42 % des cas d'un arrêt du saignement. À noter que 1 patient sur 5 avait une concentration basse en AOD au moment de l'hémorragie. Après 30 jours, 9 % des patients avaient développé un **évènement cardiovasculaire**[146]. Le **rFVIIa** est le **plus thrombogène** [147], il est associé à des complications thrombotiques, surtout artérielles, d'autant plus fréquentes chez les sujets âgés [148, 149].

Marlu est un des premiers à avoir suggéré l'intérêt des CCP, ils permettent en ex vivo une sur-correction du potentiel de génération endogène de thrombine abaissé par le dabigatran ou le rivaroxaban sur un TGT [150]. *Lee et al* ont établi 11 études animales et 2 essais chez l'homme, afin d'évaluer l'efficacité de ces agents. L'analyse de ces études montre une grande hétérogénéité des résultats obtenues et souligne la difficulté de les interpréter. Selon l'agent hémostatique et l'AOD neutralisé. Ils ont constaté une correction partielle ou

complète de certains paramètres biologique d'hémostase, tandis que chez l'animal les résultats sur la réduction du saignement sont contradictoires [151].

L'argument le plus fort en faveur des CCP, provient d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle menée chez 110 volontaires sains, traités par edoxaban à doses thérapeutiques [152]. Ces individus recevaient des CCP à différentes doses (10, 25 ou 50UI/kg) avant de subir une biopsie cutanée. Les CCP avaient un effet dose-dépendant et la plus forte dose testée normalisait la durée du saignement. Cependant, elle n'avait qu'un effet partiel sur le volume de saignement.

Ces propositions sont établies d'après des essais sur un modèle animal ou *in vitro* ou sur des volontaires sains. L'extrapolation de ces études à l'être humain demande une grande prudence. Pour ces raisons, **le choix** se porte aujourd'hui vers les **CCP, activés ou non**. L'efficacité des agents hémostatiques est mal établie, en absence de corrélation entre la correction de paramètres biologiques et le contrôle du saignement.

Le clinicien devra prendre en compte le risque thrombotique potentiel de ces agents avant leur administration à fortes doses. L'utilisation de ces antidotes non spécifique reste peu documentée et entraîne un coût supplémentaire important.

2.2. Moyens de réversion spécifiques

Ces antidotes sont indiqués lorsqu'une réversion rapide est requise, que ça soit pour la réalisation d'une procédure d'urgence ou en cas de saignement non contrôlé ou menaçant le pronostic vital. Ils ont pour objectif de se lier à l'AOD et d'antagoniser leur effet, donc de réduire la concentration plasmatique de médicament libre jusqu'à un niveau indétectable, permettant d'arrêter le saignement [153, 154].

L'arsenal thérapeutique était s'élargit avec l'arrivée des antidotes. Un était validé pour le dabigatran. Pour les anti-Xa étaient toujours en développement.

2.2.1. Idarucizumab

L'idarucizumab, Praxbind® (code ATC : V03AB37) est l'agent de neutralisation spécifique du Pradaxa® développé par Boehringer Ingelheim [34]. C'est le seul antidote disponible. L'autorisation de commercialisation est conditionnée aux résultats de REVERSE-AD, pour une procédure chirurgicale urgente ou risque hémorragique sévère.

Aux Etats-Unis en Octobre 2015, européen en Février 2016 [27], Canada en Avril 2016, Australie en Mai 2016. Des demandes en cours d'évaluation au Japon et en Suisse [155].

D'après l'étude de la phase I chez le volontaire sain, l'idarucizumab n'active pas la coagulation puisqu'il n'a pas d'effet sur les tests de coagulation, il est bien toléré et n'entraîne pas de réaction immunogène [153, 156]. Chez le porc sous dabigatran, l'antidote diminue le saignement secondaire à un traumatisme hépatique et réduit la mortalité [157].

La publication des résultats intermédiaires de phase III, de l'étude prospective RE-VERSE AD, inclut 300 patients, dont la grande majorité avait une FA, dans 400 services d'urgence de 38 pays, a augmenté l'intérêt porté à l'idarucizumab. L'administration de l'antidote à des volontaires sains anticoagulés avec la dose thérapeutique habituelle de 150 mg de dabigatran deux fois par jour entraîne une réversion immédiate du dabigatran avec maintien de l'activité anticoagulante (Figure 29). L'efficacité était jugée sur le test fonctionnel spécifique et sensible (le dTT ou ECT).

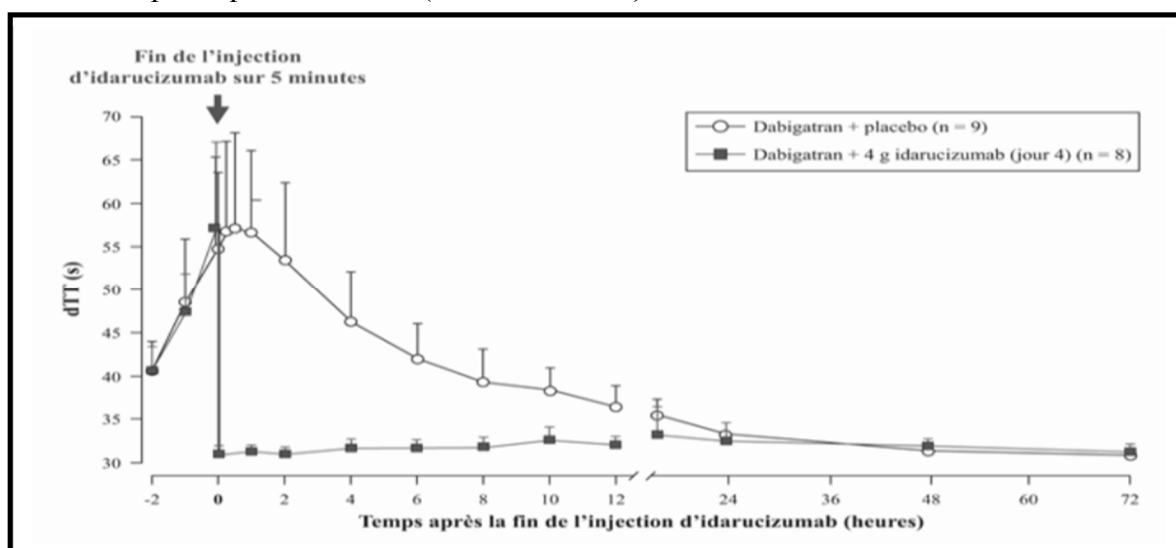


Figure 27 : l'administration d'idarucizumab à des volontaires sains [158]

Après 4 heures, une correction des tests biologique a été observée dans 100% des cas et la concentration de dabigatran libre était inférieure au seuil de 30 ng/ml chez 97 % des patients [159, 160]. Néanmoins, sans documentation de son efficacité à réduire le saignement et améliorer le pronostic des patients [161].

L'idarucizimab est un fragment d'anticorps monoclonal de souris humanisé et purifié, possède une structure similaire à la thrombine [27, 162]. Il neutralise l'effet anticoagulant par formation d'un **complexe spécifique très stable**, en s'y liant avec une **très forte affinité** au dabigatran, approximativement 300 fois plus puissante que l'affinité du dabigatran pour la thrombine (Figure 28) [34].

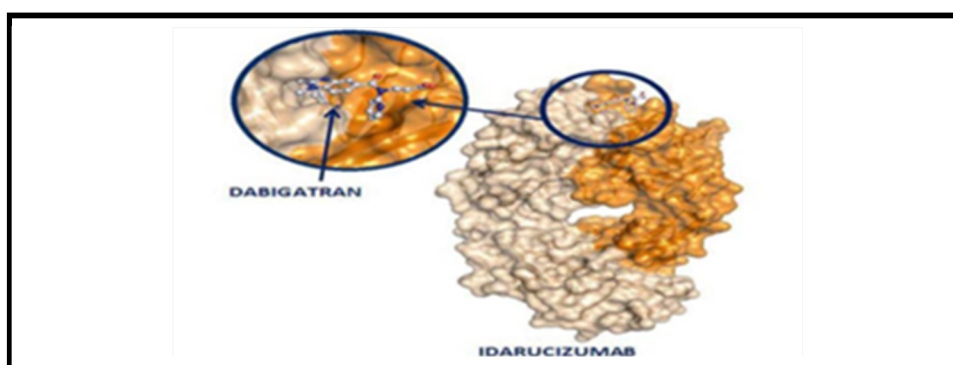


Figure 28 : Idarucizimab et dabigatran [163]

Les données de phase I montrent que l'antidote corrige immédiatement la coagulation, sans interférer avec d'autres cibles, et sans effet pro-thrombotique chez le volontaire sain [153]. Il est sous la forme d'une solution injectable à **2,5 g/50 ml**. La posologie est de 5 g, soit deux fois 2,5 g à 15 mn d'intervalle en perfusion intraveineuse ou sous forme de bolus. Sans ajustement lié à l'âge, la fonction rénale ou hépatique. Sa demi-vie est courte, estimée à 45 minutes (demi-vie terminale est de 10heures). Il est éliminé principalement par voie rénale, réservé à **usage hospitalier**. Il y'a ni contre-indication, ni interaction médicamenteuse rapportée. Aucun effet indésirable n'a été identifié [164]. Il expose potentiellement au développement d'anticorps, ils ne semblent pas altérer la pharmacocinétique de l'antidote, mais limiterait son utilisation répétée [165].

La mortalité dans REVERSE-AD a été retrouvée pareil à celle observée dans les registres de pharmacovigilance français sur plus de 1000 patients ayant saignés sous dabigatran [166]. Après l'AMM, plusieurs patients ont présentés des rebonds de la concentration de

dabigatran circulant à des taux significatifs. Ce qui pose problème lorsque la normalisation de l'hémostase est nécessaire pendant plusieurs heures [167]. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable via le système national et international de déclaration. La déclaration des effets indésirables suspectés de médicament après l'AMM est importante.

2.2.2. Andexanet alpha

Son développement est le plus avancé pour tous les **anti-Xa** [168]. Il est développé par Portola Pharmaceuticals [34]. C'est un analogue de FXa recombinant, modifié, dépourvu d'activité catalytique, présente une haute affinité pour les inhibiteurs directs du FXa mais également les complexes héparines-antithrombine et le fondaparinux [34, 169].

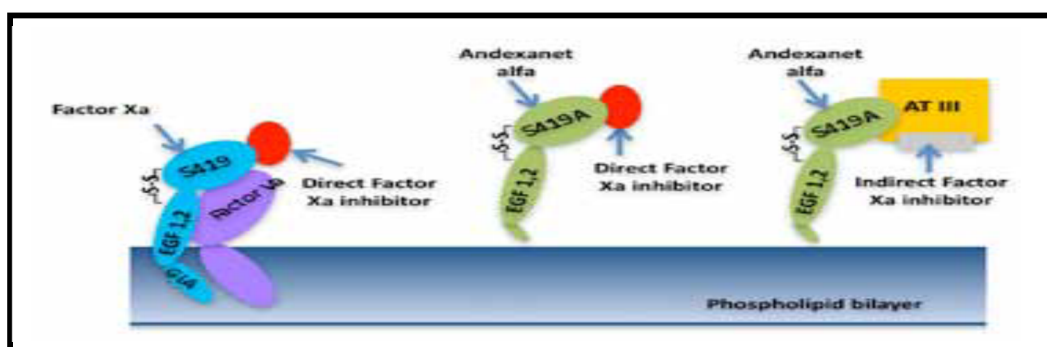


Figure 29 : Mode d'action de l'Andexanet Alpha.

Les résultats intermédiaires de l'essai clinique ANNEXA-4, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'andexanet alpha chez 67 patients traités par un anti-Xa oral ou injectable, enoxaparine et présentant une hémorragie menaçant le pronostic vital ont été publiés [170]. En terme d'efficacité, chez 79 % des patients à la 12 ème heure, l'obtention d'une hémostase était «bonne à excellente». En termes de sécurité, des évènements thrombotiques étaient enregistrés chez 12 patients après 30 jours, et 10 patients étaient décédés, majoritairement de cause cardiovasculaire [47]. En plus, l'absence de groupe contrôle ne permet pas de conclure l'efficacité clinique de l'adexanet alpha.

Administré à des volontaires sains (phase III) traités par rivaroxaban (étude ANNEXA-R) ou apixaban (étude ANNEXA-A). Il permet de rétablir l'activité anti-Xa en 2 à 5 minutes. La demi-vie courte nécessite une administration continue par voie intraveineuse, lorsque la normalisation de l'hémostase est nécessaire pendant plusieurs heures [171].

Sa commercialisation est différée car la FDA a demandé des informations complémentaires sur ses modalités de production ainsi que sur son efficacité à neutraliser l'edoxaban et l'enoxaparine [47, 161].

2.2.3. Aripazine ciraparantag®

C'est un **antidote universel** en cours d'étude, développé par Perosphere Inc [34]. Il s'agit d'un petit peptide synthétique cationique, capable de se lier de façon non covalente aux différents anticoagulants, les inhibiteurs directs du FXa et du FIIa, le fondaparinux, les HBPM et d'antagoniser leurs effets [171].

Les études in vitro, sur des modèles de saignement chez le rat (AHA 2012 : Lailicht B et al, pour le rivaroxaban ; AHA 2013 : Bakhrus S et al, pour l'edoxaban) ont montré une efficacité à reverser l'effet d'apixaban, de rivaroxaban et d'edoxaban [171]. Les résultats de la phase I, permettront de tester le profil de tolérance ainsi que les propriétés pharmacocinétique et pharmacodynamique à dose unique d'antidote administré seul [172], chez des rats exposés à un surdosage en un des AOD, l'arizapine réduit le saignement de plus de 90 %. Les études de phase II confirment ces données, chez un volontaire sain, le bolus de 300 mg d'aripazine normalise les temps de coagulation allongés par 60 mg d'edoxaban. Cet effet reste stable au-delà de 24 heures. Contrairement à l'andexanet alpha, aucun signal pro-coagulant n'a été détecté. [172, 173].

Le secret demeure quant à son mécanisme d'action, et il est difficile de comprendre comment ce composé peut lier spécifiquement des anticoagulants de structure différente, sans interférer avec d'autres molécules et en particulier les facteurs de coagulation. Cependant, cette molécule a obtenu l'acceptation de la FDA pour poursuivre son développement, selon une procédure accélérée et un essai de phase III évaluant l'efficacité de l'aripazine à reverser l'edoxaban a été annoncé [174].

2.2.4. L'antidote FXaI16L

C'est un antidote variant atténué du FXa. Contrairement à l'andexanet alpha, il conserve une activité catalytique qui ne s'exprime que lorsqu'il est intégré au complexe prothrombinase, permettant alors une génération de thrombine dépassant l'effet inhibiteur des AOD. Il nécessite encore des données supplémentaires tant pour évaluer son efficacité que sa sécurité [167]. Autres antidotes sont en train d'être testés [153].

2.3. Autres moyens de neutralisation des AOD

2.3.1. Dialyse

Le dabigatran est une molécule dialysable, sa liaison aux protéines plasmatiques étant relativement faible. Une étude de phase I, sur 7 patients dialysés chroniques a montré que 4 heures d'hémodialyse réalisée avec un débit sanguin de 200 ou de 400 ml/min, permettait de diminuer la concentration de dabigatran de 49 et 59 % respectivement [35].

La fin de la dialyse était marquée par une redistribution du dabigatran, qui était malgré cela peu importante (16%) [175]. L'hémodialyse n'a d'intérêt que pour le dabigatran [176] En cas de **saignement aigu et grave**, l'utilisation de l'hémodialyse est laissée en dernier recours, de fait de la difficulté de sa mise en pratique pour les patients instables [177]. Actuellement, Elle a peu de place depuis la commercialisation de l'idarucizumab.

2.3.2. Charbon actif

Le charbon activé limite l'absorption des AOD et semble avoir un effet prolongé, peut limiter l'aggravation de l'hémorragie, mais seulement en cas d'une prise récente. Une étude réalisée chez des volontaires sains montre que son administration jusqu'à 6 heures après la prise d'apixaban, permet encore de réduire les concentrations plasmatiques. Un cas clinique rapporte que dans 3 heures après une intoxication volontaire par 98 comprimés de 20 mg de rivaroxaban, le charbon actif réduit de moitié la concentration de rivaroxaban à la 4ème heure. Le charbon est également une option pour le dabigatran. La dose proposée est de 1g/kg[167].

2.3.3. Place de la transfusion

L'utilisation du plasma n'a pas montré son efficacité à reverser les AOD, ni à réduire le sur-risque hémorragique. Les produits sanguins labiles sont indiqués en cas des hémorragies actives. La transfusion de plasma est conseillé lorsque le TP<40 %, néanmoins, ces molécules interagissent potentiellement avec ce test, ce qui pose un problème pour guider la transfusion[167].

L'antagonisation n'est discutable qu'en cas d'hémorragie grave mettant en jeu un pronostic vital. L'évaluation de la concentration de médicament par les dosages spécifiques anti-IIa

ou anti-Xa ont une place déterminante permet de guider les choix thérapeutiques et de rationaliser l'utilisation des moyens de réversion. L'idarucizumab, antidote spécifique du dabigatran, maintenant disponible et intégré dans les algorithmes de réversion. Pour les anti-Xa, deux antidotes poursuivent leur développement. Dans l'attente, l'administration de concentrés de complexe prothrombinique, activé ou non, sont encore préconisés.

Cependant, les données publiées sur l'efficacité comme sur la sécurité des agents de réversion sont limitées. Seuls les études à venir, l'expérience acquise et les données de la pharmacovigilance permettront de faire évoluer la place de ces antidotes pour la prise en charge d'hémorragie sous un anticoagulant direct.

3. Prise en charge de risque hémorragique

Malgré les avantages certains en termes de sécurité, grâce à des caractères pharmacologiques prévisibles, le risque hémorragique des AOD demeure une préoccupation majeure [34].

Face à une hémorragie, le peu de données disponibles ne permet pas d'émettre des recommandations, mais seulement des propositions qui seront amenées à évoluer [110]. Aujourd'hui le contrôle des hémorragies sous AOD est qualifié par le GIHP. Leurs propositions dépendent de la disponibilité d'un dosage spécifique, de la gravité et de la localisation de saignement et non de la molécule utilisée [178].

En fonction de leur cinétique, l'effet anticoagulant des AOD disparu rapidement, donc le premier geste à faire est **d'arrêter le traitement** le plus tôt possible, sans attendre les résultats du dosage, peut être suffisent dans certaines situations. La surveillance de la fonction rénale est essentielle, surtout si prise de dabigatran. Si l'hémorragie est grave, la prise en charge de patient doit fonder en premier intention sur des **gestes symptomatiques** (une compression mécanique, une intervention chirurgicale, une embolisation ou des transfusions) [147]. Puis des mesures d'antagonisation spécifiques ou non sont indiquées dans le but est de limiter la durée ou les complications de saignement (Figure 27).

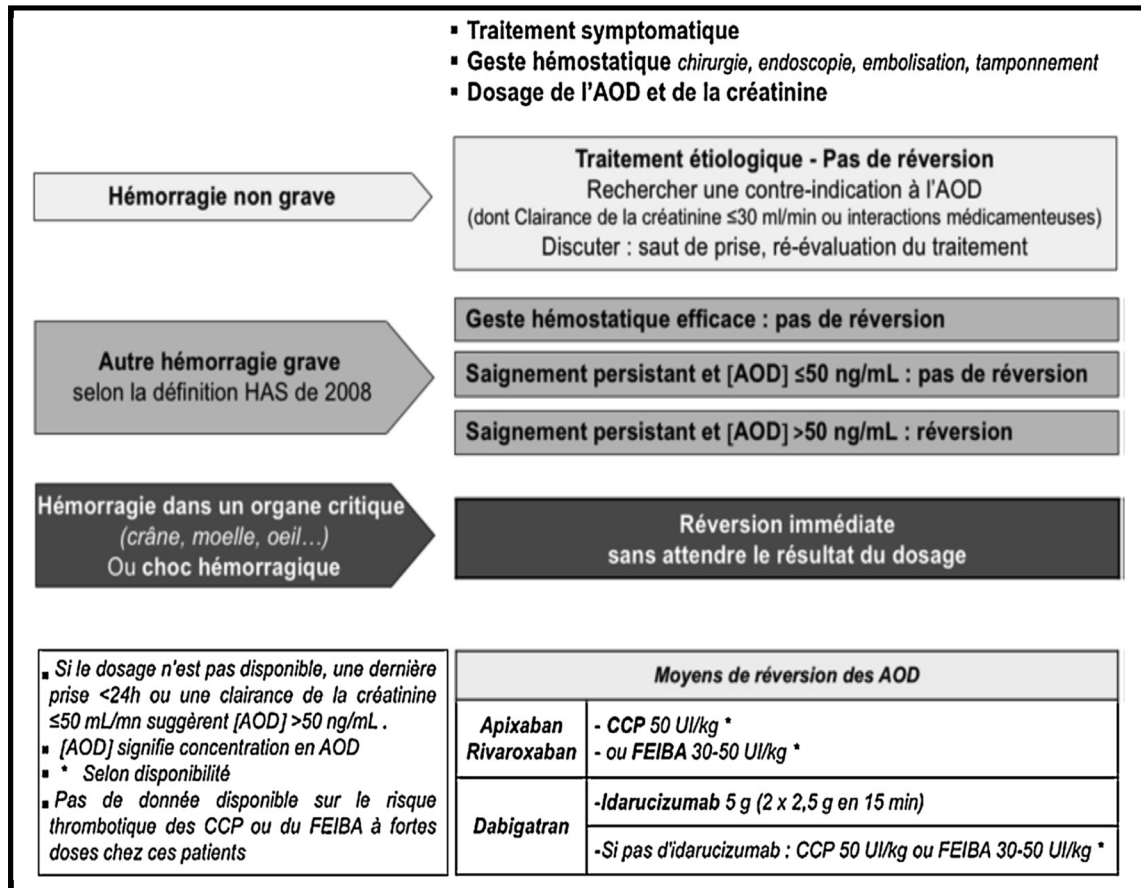


Figure 30 : Algorithme de prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD [164]

3.1. Gestion des hémorragies chez patient sous xabans

3.1.1. En cas d'hémorragie grave dans un organe critique

L'administration de CCP activé ou non sont des mesures préconisées en première intention (hors AMM) [34], le rFVIIa n'est pas retenu à cause de rapport bénéfice-risque incertain.

3.1.2. En cas d'hémorragie grave hors cas précédent

L'injection de CPP sera préconisée, en cas de saignement chirurgical anormal, si la concentration spécifique est > 30 ng/ml et non en prophylaxie [149].

L'administration d'un médicament pro-coagulant sera discutée en fonction de disponibilité des dosages spécifiques, du **taux d'anticoagulant** et des possibilités des **gestes hémostatiques** [110] (Tableau XIV).

Tableau XII : Conduite à tenir en cas d'hémorragie d'un patient sous AOD

Hémorragie- Dosage spécifique disponible		
Hémorragie grave dans un organe critique	Antagoniser immédiatement	
Hémorragie grave (hors cas précédent)	Concentration plasmatique $\leq 30\text{ng/ml}$ ↓ Pas d'antagonisation Privilégier les gestes hémostatiques	Concentration plasmatique $> 30\text{ ng/ml}$ et pas de geste hémostatique immédiat ↓ Discuter l'antagonisation
Hémorragie- Absence de dosage spécifique		
Solution dégradée basée sur les tests usuels de l'hémostase		
Hémorragie grave dans un organe critique	Antagoniser immédiatement	
Hémorragie grave (hors cas précédent)	Si ratio TCA $\leq 1,2$ et TP $\geq 80\%$ ou TT normal ou Activité anti-Xa normale ↓ Pas d'antagonisation Privilégier les gestes hémostatiques	Si ratio TCA $> 1,2$ ou TP $< 80\%$ et pas de geste hémostatique immédiat ↓ Discuter l'antagonisation

3.2. Gestion des patients traités par dabigatran

3.2.1. En cas d'hémorragie grave sans met en jeu le pronostic vital

Dans cette situation, un geste d'hémostase mécanique ou instrumental doit être appliqué et la neutralisation par l'antidote doit être effectuée, lorsque la concentration résiduelle de l'AOD susceptible de participer à la continuité du saignement.

3.2.2. Hémorragie n'est pas grave

Il n'y a pas lieu de neutraliser le dabigatran, quelle que soit sa concentration. Pour les actes invasifs urgents, il est préféré de reporter, si possible l'acte de plus de 8 heures pour

obtenir des concentrations <30 ng/ml ou <50 ng/ml, respectivement pour les situations à très haut risque hémorragique ou à risque hémorragique élevé.

S'il faut intervenir rapidement (moins de 8 heures), le geste sera précédé par l'injection «prophylactique» d'idarucizumab, et par son administration «curative» si saignement. Si l'état clinique du patient est stable et les tests d'hémostase sont adéquats, après 24 heures d'utilisation de Praxbind®, le traitement par dabigatran peut être réadministré. Pour les xabans, l'administration des CCP, activés ou non, reste licite [149].

3.2.3. Cas particulier de la ponction lombaire et des gestes neuraxiaux

La réalisation de ces interventions est contre-indiquée sous anticoagulants [179].

Si l'exécution de la ponction lombaire semble obligatoire, l'administration d'idarucizumab est proposée avant l'acte. Dans le cas échéant, l'administration de CCP activés ou non n'est pas recommandée, car ne garantit ni la normalisation de l'hémostase ni la réduction du risque hémorragique dominé par les hématomes péri-médullaires. Dans tous les cas, la ponction doit être réalisée avec une aiguille fine et par un opérateur expérimenté [149].

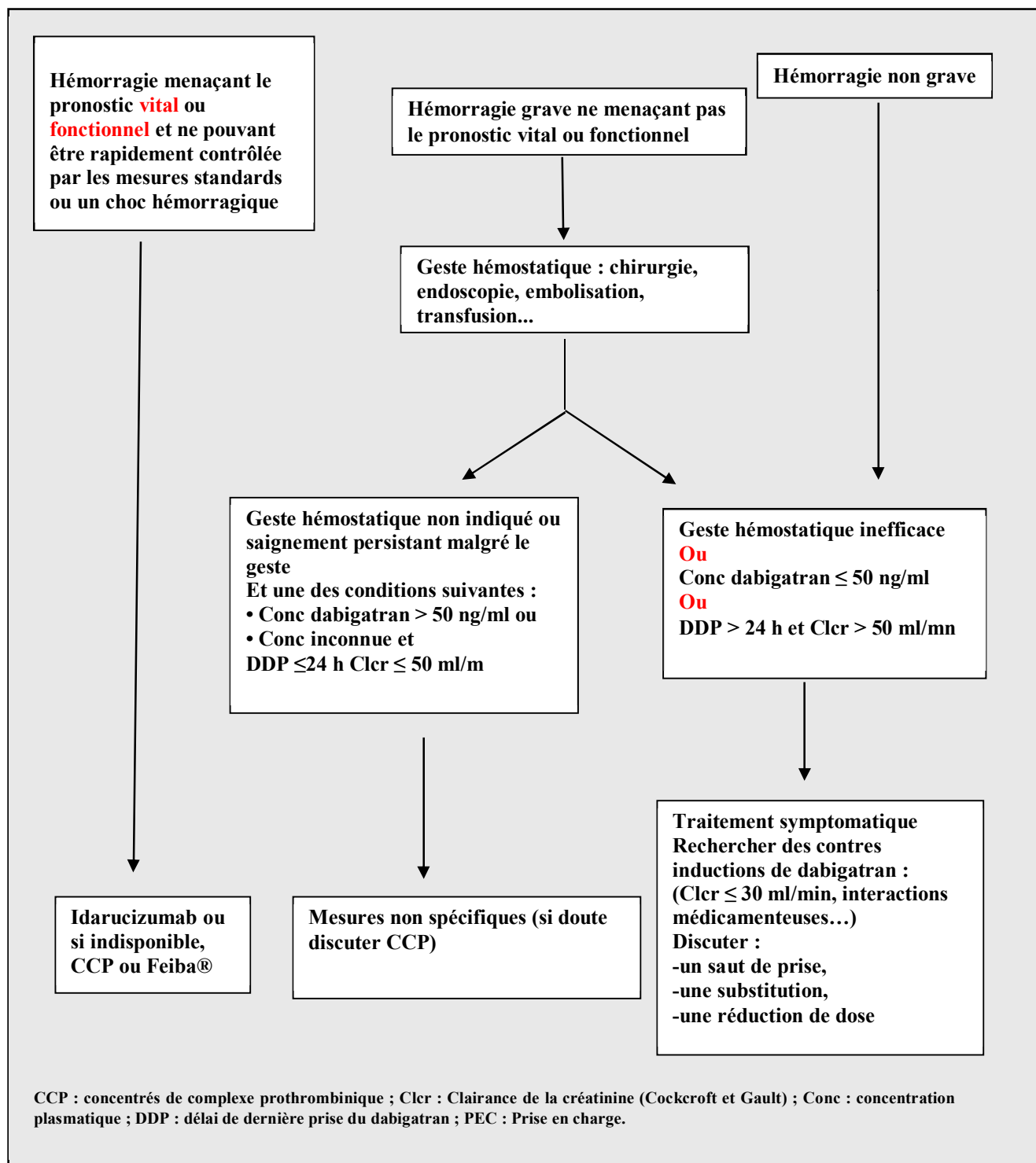


Figure 31 : Le protocole réactualisé pour la gestion des AOD (GIHP) en cas d'hémorragie grave chez un patient traité par dabigatran (Pradaxa®) [149].

4. Prise en charge en cas de chirurgie

Dans la cadre de la prise en charge des patients nécessitant une opération chirurgicale programmée ou non, le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (**GIHP**), le Groupe d'Etude sur l'hémostase et la thrombose (**GEHT**) et la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (**SFAR**) ont publié en 2011 et en 2013 des propositions reposant sur les recommandations émises par la HAS à propos de la gestion péri-opératoire des patients sous AVK [111, 180].

L'expérience et les données à propos des patients traités par AOD et bénéficiant d'un acte invasif urgent ou non sont accumulées. Depuis 2013, la situation a progressé. La génération des xabans s'est enrichie (apixaban, edoxaban). Les dosages spécifiques sont de plus en plus disponibles. Un antidote spécifique du dabigatran est depuis peu disponible. Tout cela va amener le GIHP à réactualiser ses propositions, en intégrant ce produit dans l'algorithme de la prise en charge des patients sous dabigatran en cas d'hémorragie grave ou de geste urgent. Pour les xabans, en attendant le progrès de développement d'un antidote spécifique, les recommandations restent toujours validées [149].

Deux situations sont à distinguer :

4.1. Chirurgie programmée

Il est conseillé d'**arrêter** la prise de l'anticoagulant **avant** l'acte chirurgical afin d'éliminer le médicament et d'annuler l'effet résiduel. L'objectif est d'avoir un TT normal pour le dabigatran et une activité anti-Xa inférieure à 0,10 UI/ml pour les xabans. La conduite à tenir dépend de l'intensité du risque hémorragique et thrombotique de la chirurgie [181].

4.1.1. Chirurgie à faible risque hémorragique

Elle regroupe la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, des actes de rhumatologie à faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie bucco-dentaire et d'endoscopie digestive. Il est proposé d'interrompre le traitement **la veille au soir** avant l'acte et de le reprendre au moins 6 heures après [149].

4.1.2. Chirurgie a risque hémorragique élevé

Les interventions à risque hémorragique élevé sont toutes celles qui ne peuvent être effectués en présence d'un taux résiduel d'anticoagulant.

Il est préconisé d'arrêter la prise à **J-3** pour le **rivaroxaban**, l'**apixaban** et l'**edoxaban**, et à **J-4 pour dabigatran** si la Clcr est supérieure à 50 ml/min, et à **J-5** si la clairance est comprise entre 30 et 50 ml/min avant l'intervention [149]. En cas des actes à très haut risque hémorragique (neurochirurgie intracrânienne et anesthésie neuraxiale), des délais plus longs sont conseillés, la dernière prise est à **J-5** en l'absence d'insuffisante rénale [149].

La reprise du traitement sera en fonction de risque hémorragique post-opératoire et de la possibilité d'administration par voie orale [180]. Elle peut être envisagée dès que l'hémostase permet, soit le plus souvent entre 1 à 3 jours après l'acte. Si la ré-administration n'est pas réalisable facilement, il est conseillé d'instaurer le traitement par les héparines en évitant tout chevauchement lors de switch des médicaments [34, 182].

Dans toutes les situations, il n'y a plus de lieux pour les relais anticoagulants ni pour le dosage des AOD, sauf des cas exceptionnels [149].

Tableau XIII : Gestion péri-opératoire des AOD en fonction du risque hémorragique

	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif.	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban } Dernière prise à J-3
		Dabigatran Cockcroft ≥ 50 ml/mn => Dernière prise à J-4 Cockcroft 30-50 ml/mn => Dernière prise à J-5
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après l'acte invasif.	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 h après, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée.
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet.

4.2. Chirurgie non programmée

Les gestes invasifs urgents rassemblent des actes dont le délai de réalisation est inférieur à 24 heures, mais de natures très variées, elles peuvent être classées en actes à risque hémorragique faible, élevé ou très élevé dont l'hémostase se déroule dans des zones nobles difficile à examiner, comme le cerveau, la moelle ou le foie. En cas d'une chirurgie urgente, les groupes d'experts ont élaboré des stratégies, dépendent de l'**anticoagulant** et de leur **activité anticoagulante** mesurée par des tests spécifiques ou usuels (Tableaux XIII) [4].

Les taux inférieurs ou égaux à 30 ng/ml, à la fois pour le dabigatran et les xabans, obtenus respectivement par la mesure de l'activité anti-IIa (ou un temps de thrombine modifié) et de l'activité anti-Xa calibrée, devraient permettre la réalisation d'une chirurgie à risque hémorragique élevé.[110]. Au-delà, il est convenu de retarder le plus que possible l'intervention, avec un suivi de taux plasmatique du médicament. Des propositions moins spécifiques basées sur des tests de routine, TP et TCA, sont établies en cas d'absence des tests spécifiques [4, 183].

Si le patient nécessite **des procédures non programmés à haut risque hémorragique** ou en cas **d'hémorragie menace le pronostic vital à cause de dabigatran** et que les mesures symptomatique ne permettent pas de contrôler la situation, **l'antidote (idarucisumab)** sera injecté en première intention, après avoir mesuré la concentration initiale de médicament, mais sans retarder l'injection. Un nouveau dosage sera réalisé 12 à 24 heures après. Si la concentration de dabigatran est au-delà de 30 ng/ml, et seulement en cas de réapparition d'un saignement cliniquement pertinent menaçant le pronostic vital ou le patient nécessitant une deuxième intervention chirurgicale, avec un allongement des temps de coagulation dans tous les cas, une deuxième administration d'antidote sera envisagée. La posologie quotidienne d'antidote maximale n'a pas encore recherchée.

Tableau XIV : Conduite à tenir en cas d'une chirurgie urgente [4]

Chirurgie urgente- Dosage spécifique disponible				
Taux plasmatique	≤ 30 ng/ml	30 - 200 ng/ml	200 – 400 ng/ml	> 400 ng/ml
Conduite à tenir	Opérer	- Attendre jusqu'à 12 heures puis nouveau dosage ou, si impossible, - Opérer , si saignement anormal, antagoniser	- Attendre 12 à 24 heures ou, si impossible - Retarder au maximum - Opérer , si saignement anormal, antagoniser	Surdosage : risque hémorragique majeur.
Chirurgie urgente- Absence de dosage spécifique : solution dégradée				
TP/TCA	TCA ≤ 1,2 TP ≥ 80 %	TCA entre 1,2 – 1,5 TP < 80 %	TCA > 1,5	
Conduite à tenir	Opérer	- Attendre jusqu'à 12 heures et obtenir un dosage spécifique, en cas d'impossibilité : refaire TP-TCA ou si impossible : - Opérer , si saignement anormal : antagoniser	- Attendre 12 à 24 heures et obtenir un dosage spécifique, sinon refaire les tests ou, si impossible : - Retarder au maximum - Opérer , si saignement antagoniser	

Ces propositions mettent en évidence les difficultés que peuvent rencontrer *les cliniciens* en cas de chirurgie non programmée associée à un surdosage en AOD. Dans ces conditions, il existe un risque hémorragique majeur sans réelle possibilité d'antagonisation. L'analyse du rapport **bénéfice/risque** permettra de faire le choix de repousser l'intervention ou d'être face à une hémorragie.

Les propositions d'avis d'experts restent d'ordre général. En France, l'ANSM insiste sur l'arrêt de traitement, le transfert de patient vers un centre « spécialisé », et de reporter au plus que possible la chirurgie urgente à risque hémorragique, ce que ne pas toujours le cas.

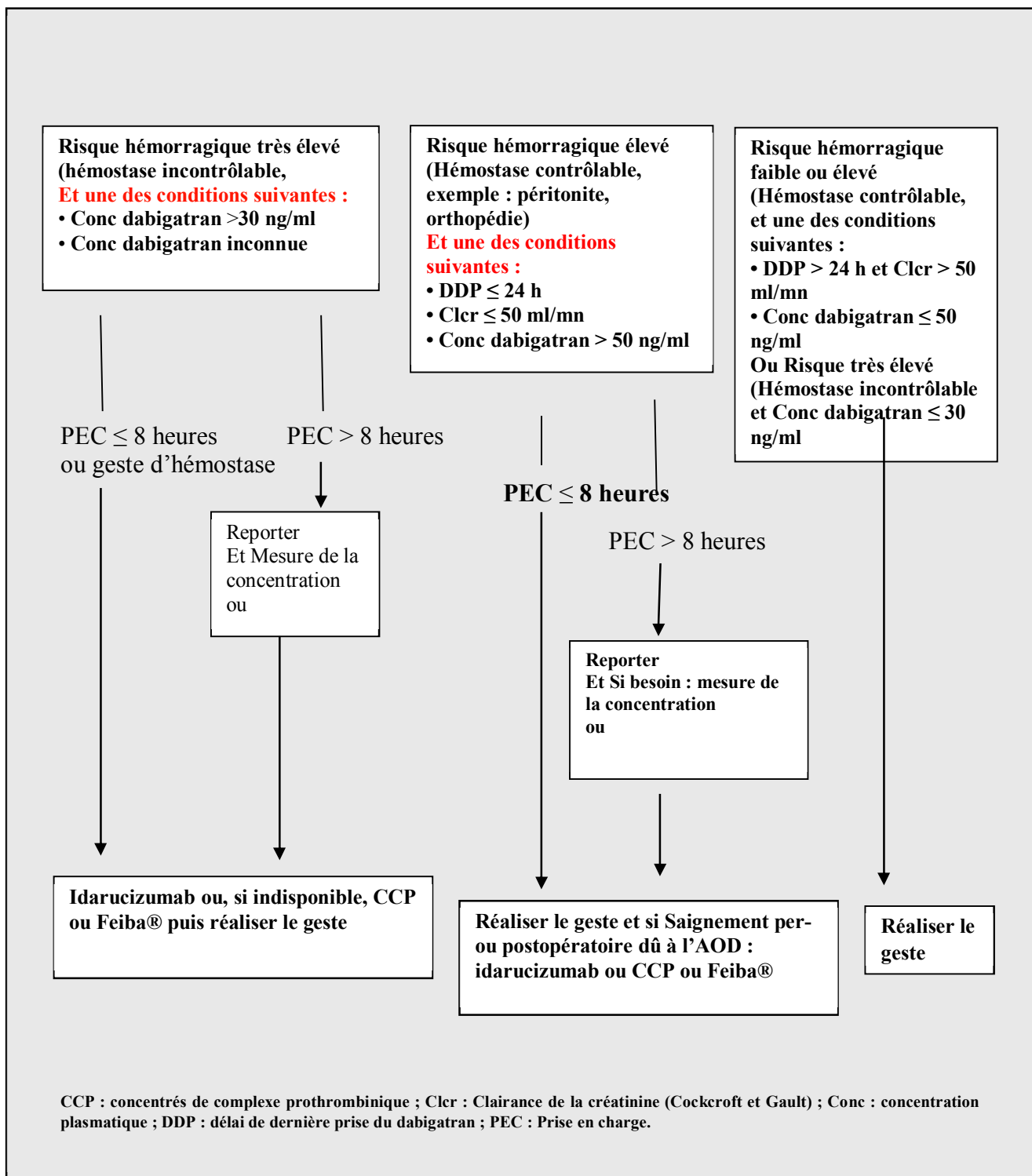


Figure 29 : Le logarithme réactualisé pour la gestion des AOD (GIHP) en cas de geste invasif urgent sous dabigatran (Pradaxa®) [149]

VI. Place des AOD par rapport au traitement conventionnel

Un anticoagulant idéal devrait avoir des caractéristiques permettant un gain d'**efficacité** ; **administration orale** facilite le mode **d'emploi au quotidien** et une **administration parentérale** en cas **d'urgence** ; **pharmacocinétique prévisibles**, réponse anticoagulante dose-dépendante ; **inhibition rapide spécifique** du progression de thrombus ; **demi-vie adaptée**, courte en cas de chirurgie et longue en cas de traitement prolongé [4].

Un anticoagulant idéal apporterait également un gain en termes de **sécurité** d'utilisation ; **marge thérapeutique large** et une **biodisponibilité constante** ; **faible** taux de **liaison aux protéines plasmatiques** ; absence d'interférence alimentaire ; peu de complications hémorragiques ; **élimination rapide** par **plusieurs voies** permettant l'utilisation chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques ; disponibilité d'**antidote** si nécessité d'une inversion de molécule [4].

Ces caractéristiques supposeraient une absence de surveillance et un coût raisonnable.

1. Points forts des AOD

Les avantages des nouveaux anticoagulants oraux directs sont les suivants [28, 29] :

- Ils agissent **directement** sur leur cible, bloquent **spécifiquement** soit la thrombine soit FXa, alors que les AVK réduisent de façon indirecte la synthèse d'un ensemble des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants.
- L'**effet** anticoagulant des AOD étant **immédiat**, limitant l'instauration d'une anticoagulation injectable (rivaroxaban, apixaben), à l'inverse des AVK.
- Les AOD ayant une **durée d'action plus courte** que les AVK. L'effet anticoagulant diminue rapidement après l'arrêt du traitement.
- Les interactions médicamenteuses connues et répertoriées sont moins nombreuses.
- Absence d'interaction avec les aliments.
- Réduction du risque hémorragique, notamment cérébral.
- Disponibilité de l'idaricimusimab pour reverser l'effet de dabagatran.
- La variabilité intra- et interindividuelle de l'effet anticoagulant est moindre.

2. Points faibles des AOD

Les inconvénients des nouveaux anticoagulants oraux directs sont les suivants [29] :

- Un **risque hémorragique**, plutôt d'origine gastro-intestinale.
- La **demi-vie courte** rend leur efficacité très dépendante de l'**observance**.
- L'élimination rénale limite leur utilisation en cas **d'insuffisance rénale** et impose un **suivi** de la fonction rénale.
- Un risque potentiel de **mésusage** compte tenu de la **nouveauté** du médicament, de la **diversité des dosages et posologies** selon les indications (préventif/curatif), d'utilisation **hors AMM** du fait de leur facilité d'emploi.
- Les dosages spécifiques de leur effet anticoagulant sont peu disponibles, les tests globaux nécessitent de standardisation.
- Les antidotes pour antagoniser les xabans sont encore d'étude.
- Le **coût** est très élevé et le rapport efficacité/coût reste à définir, d
- ont il faudra de déterminer, s'il est compensé par une réduction des coûts des suivis biologiques et de la prise en charge des potentielles complications.

Les AOD ne permettent pas de répondre à l'ensemble des caractéristiques d'un anticoagulant idéal.

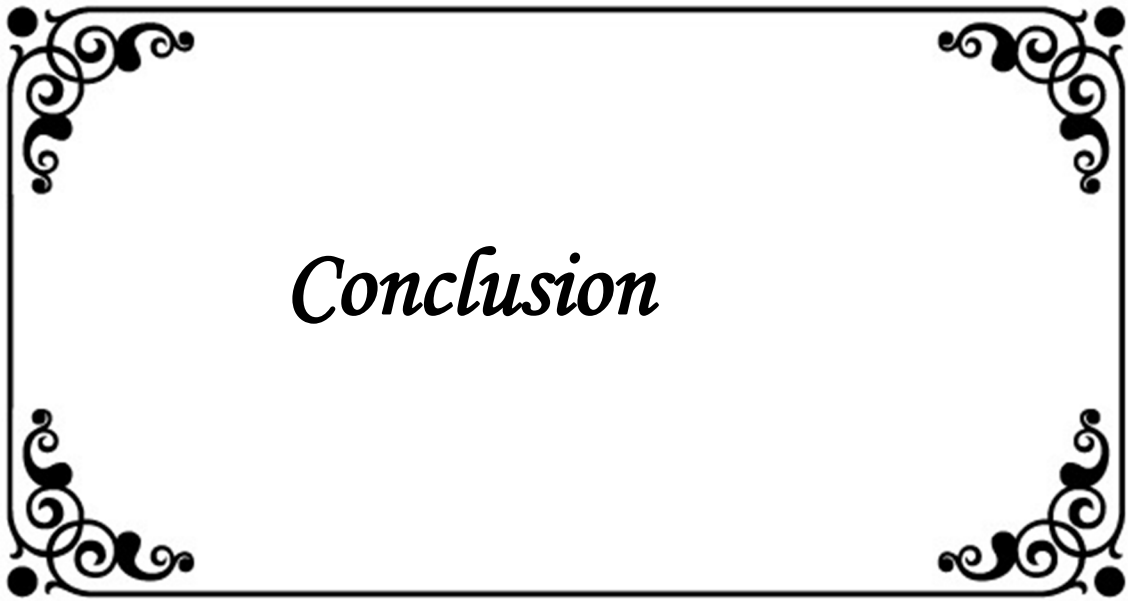
3. Avis des autorités sanitaires

Au niveau européen, depuis 2012, l'*European Society of Cardiology* (ESC) et la Société *Française d'Anesthésie et de Réanimation* (SFAR) placent les AOD **avant les AVK** dans la prise en charge des FANV à risque embolique. Leurs utilisations sont plus simples, plus efficaces et plus sûres que les AVK sans nécessité d'un suivi biologique de routine. Alors quand en prévention primaire, dans l'indication de prophylaxie de la MTEV, leur utilisation est restreinte aux situations chirurgicales orthopédiques des membres inférieurs.[184, 185].

En 2013 la **HAS** ne préconise pas l'instauration ou le remplacement systématique d'un AOD dans leur indication à la place d'un AVK, «.....en raison de l'absence de possibilité de mesurer le degré d'anticoagulation en routine, de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, qui rend leur action très sensible à l'oubli d'une prise et de l'absence d'antidote». Les AOD seraient à réserver aux patients ayant des difficultés à assurer le maintien d'une anticoagulation efficace sous AVK, pour les patients chez qui les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés ou ceux qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance [78, 186].

Toutefois ces recommandations sont modifiées avec l'accumulation de recul autour de ces nouvelles molécules, la disponibilité de dosage de degré d'anticoagulation, et l'arrivée d'antidote spécifique de dabigatran. Depuis **Février 2018**, d'après le rapport de réévaluation des anticoagulants, *l'HAS et l'ANSM* préconisent les AOD en première intention, dans la prise en charge de la FA et MTEV. Seulement chez des personnes porteuses d'une valve artificielle, et en cas d'un véritable syndrome des anti-phospholipides, les AVK demeurent le traitement de référence en première intention[187].

En prévention **des ETEV** en chirurgie programmée PTH/PTG le traitement de référence reste les héparines et ses dérivés. Dans la prévention des **AVC et ES** chez des patients ayant une **FANV**, la Commission de transparence a considéré que les deux familles d'anticoagulants (AVK ou AOD) peuvent être prescrites en première intention. Le choix entre ces médicaments se basera particulièrement sur les caractéristiques de chaque patient (l'âge, le poids, la fonction rénale), la qualité prévisible de l'observance et selon la préférence du patient. Cette recommandation est en harmonie avec les recommandations américaines [188], mais pas avec celles retenues par ESC. Si un AOD est choisi, il faut prendre en compte le profil clinique de chaque patient et le profil pharmacologique propre de chaque molécule prescrite. En cas de traitement **de TVP/EP et prévention de leurs récidives**, les AOD représentent des alternatives en **première intention** au traitement de référence (héparines relai par un AVK)[189]. Tandis que **chez les sujets fragiles** qui sont souvent exclus des études, la prescription des AOD n'est pas appropriée. **Ainsi** l'utilisation des AOD n'est pas convenable chez **des patients ayant un cancer** solide ou non, car pas assez des données concernant cette population et les AOD n'ont pas fait la preuve de leur supériorité vis-à-vis de la stratégie conventionnelle[27].



Les AOD représentent de plus en plus une option thérapeutique alternative aux AVK, pour le traitement et la prévention des maladies thromboemboliques veineuses et cardiovasculaires. Quatre molécules sont actuellement disponibles le dabigatran et le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban, d'autres sont en cours de développement comme darexaban, betrixaban ou nokxaban.

La meilleure prédictibilité de la réponse pharmacologique et la réduction de l'interaction médicamenteuse et alimentaire, permettent une administration à dose moins aléatoire, en une ou deux prises par jour, sans nécessité d'une surveillance biologique systématique. Cependant dans certaines circonstances clinique, notamment le patient fragile (sujet âgé, poids extrême...), détérioration de la fonction hépatique ou rénale ou en cas de polymédication, des risques de sur- ou sous-dosage sont possibles. Une évaluation de la fonction rénale et hépatique. Ainsides nouvelles modalités de surveillance basées sur des tests spécifiques de l'effet anticoagulantde médicament s'avère nécessaire, en cas d'intervention chirurgicale urgente à risque hémorragique,mettant en jeu le pronostic vital.

Trois approches peuvent être envisagées pour estimer le taux circulant des AOD, dont l'interprétation des résultats implique la maîtrise de tous les paramètres pré-analytiques, en particulier les renseignements cliniques, afin d'éviter des investigations inutiles.

Des tests « standard » (TCA, TP, TT) facilement réalisable et largement disponibles. Ils présentent de grande variabilité en fonction des réactifs utilisés. Aucun de ce test ne permet d'obtenir une corrélation satisfaisante avec le dosage par la méthode de référence LC-MS/MS. Les résultats obtenus doivent être interprétés avec précaution. Les temps de coagulation mesurés souvent ne reflètent pas le risque hémorragique ou thrombotique d'un patient sous AOD. Du coup, leur utilisation doit être limitée.

Devant un cas critique,le recours **aux tests spécifiques**estobligatoire. Ils sontbasés sur la mesure de l'activité anti-IIa de dabigatran, par l'utilisation d'un substrat chromogène de thrombine ou la mesure de l'activité anti-Xa avec des calibrateurs spécifiques des xabans, par l'utilisation d'un substrat chromogène de facteur Xa. Ces tests plus élaboréssont en cours de standardisation, et réalisés presque exclusivement par des laboratoires spécialisés.

En effet, les tests globaux d'hémostase connaissent un accroissement d'intérêt, en particulier **le test de génération de thrombine (TGT)**. Un test vieux qui commence à trouver sa place en routine, Il permet d'explorer l'ensemble du processus de la coagulation, d'informer sur l'état hémostatique de malade et l'efficacité de traitement anticoagulant.

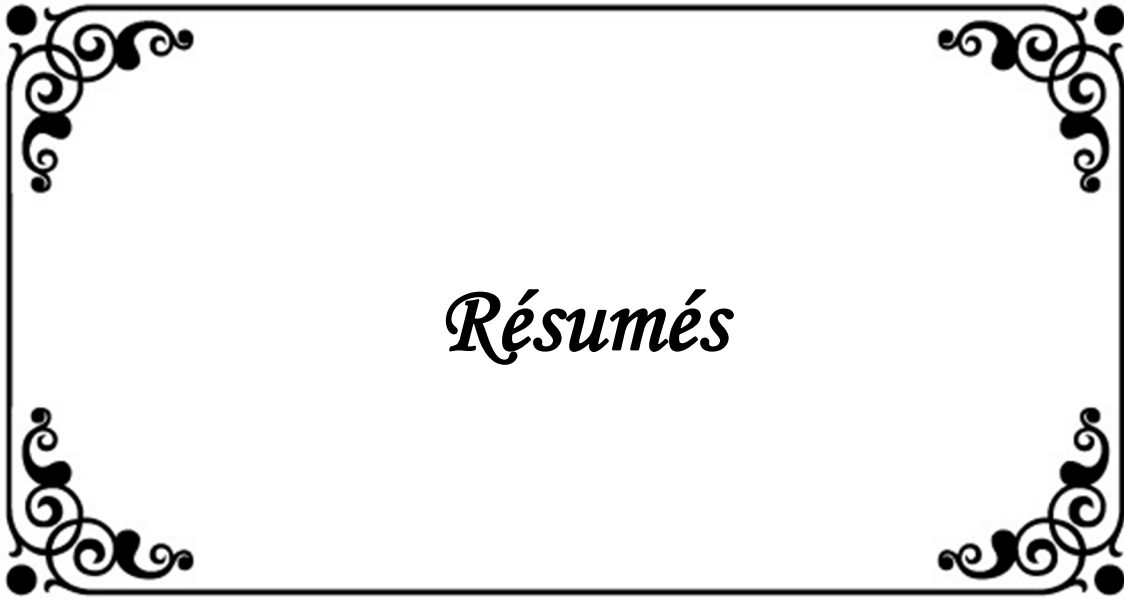
Le dialogue clinico- biologique est primordial. Les biologistes doivent être vigilants vis-à-vis de la spécificité des tests utilisés et de la sensibilité des réactifs employés et doivent accompagner les cliniciens dans l'interprétation des résultats.

Les AOD font aujourd'hui l'objet d'un plan de gestion des risques au niveau européen et d'un suivi renforcé en France. Des groupes d'experts, notamment le (GIHP) et (GEHT) apportent des propositions complémentaires reposées sur les tests spécifiques, pour prendre en charge les patients en situation critique. En cas échant, il existe une solution dégradée reposé sur les tests usuels de l'hémostase. Ces recommandations sont renouvelées avec l'arrivée d'idarucizumab pour antagoniser spécifiquement le dabigatran. En attendant la validation des antidotes anti-anti Xa, l'administration de concentrés de complexe prothrombinique, activé ou non, sont encore proposés pour renverser les xabans.

Les recommandations évoluées rapidement dans ce domaine, il est indispensable que tous les professionnels de santé mettent à jour leurs connaissances, pour ne pas compromettre les progrès thérapeutiques de ces nouvelles générations.

Les expériences cliniques des AOD sont encore limitées. Leur utilisation reste à préciser «dans la vie réelle». Le faible recul incite à la plus grande prudence des médecins prescripteurs, en collaboration avec les pharmaciens éducateurs thérapeutiques et les réseaux de soins dans la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse, tout en améliorant la compliance aux traitements. La formation de base des futurs pharmaciens et la formation continue des pharmaciens sur ce sujet est un réel enjeu, car ils participent à la sécurité du parcours de soins, en effectuant la dispensation des traitements avec une bonne maîtrise des interactions médicamenteuses accompagnés des conseils adéquates.

Enfin, le « progrès » n'attend pas, bientôt de nombreux inhibiteurs spécifiques du FXI ou du FXII ont été développés à visée antithrombotique. Il s'agit des oligonucléotides antisens (ASO) sous forme de peptides ou d'anticorps bloquant la fonctionnalité de ces facteurs.



Résumé :

Titre : Les anticoagulants oraux directs dans le traitement de la maladie thromboembolique - Avancées Récentes

Auteur : Ouafae Garoud

Mots-clés : anticoagulants oraux directs, maladie thromboembolique, hémorragie, surveillance, antidote.

Les anticoagulants oraux directs ; anti-IIa (-gatrans) ou anti-Xa (-xabans) ont provoqué un réel progrès de l'arsenal thérapeutique quant aux antithrombotiques, dans le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique. Présentées comme ne nécessitant pas de surveillance biologique et d'utilisation plus facile que le traitement de référence. Cependant, la diversité des propriétés pharmacologiques de ces molécules selon le profil clinique de patient, rendre leurs utilisations complexe, exposent à des mésusages et à la survenue de risque hémorragique. Un programme d'éducation thérapeutique et de surveillance biologique de la fonction rénale (Cockcroft-Gault), la mesure de degré d'anticoagulation ainsi que la disponibilité d'un antidote seront donc nécessaire.

La surveillance de l'effet anticoagulant serait utile pour guider les stratégies de prise en charge en cas d'un acte invasif urgent ou d'un syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital et pour répondre aux questions non résolus lors des études pivots.

L'évaluation des taux plasmatiques se fait par les tests usuels d'hémostase (chronométriques), mais repose en réalité sur des tests spécifiques (chromogéniques et immunologiques) moins disponibles, et sur des tests globaux (test de génération de thrombine) nécessitant encore de calibration.

Les sociétés savantes ont élaborés des algorithmes pour gérer les situations critiques, selon le risque clinique et la disponibilité des examens et d'antidotes spécifiques. Désormais, l'idarucisumab anti-dabigatran est le seul disponible.

Abstract

Title: Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Thromboembolic Disease

Author: Garoud Ouafae

Keywords: direct oral anticoagulants, thromboembolic disease, haemorrhage, surveillance, antidote

Direct oral anticoagulants; anti-IIa (-gatrans) or anti-Xa (-xabans) have caused a real advance in the therapeutic arsenal for antithrombotics, in the treatment and prevention of thromboembolic disease. Presented as not requiring biological monitoring and easier to use than the reference treatment. However, the diversity of the pharmacological properties of these molecules according to the patient's clinical profile, make their uses complex, expose to misuse and the occurrence of haemorrhagic risk. A program of therapeutic education and biological monitoring of the renal function (Cockcroft-Gault), the measurement of degree of anticoagulation as well as the availability of an antidote will be necessary.

Monitoring the anticoagulant effect be useful for guiding management strategies in the event of, an invasive action, or a life-threatening hemorrhagic syndrome and for answer unresolved questions in studies.

The evaluation of the plasma levels is done by the usual tests of hemostasis (chronometric), but rests in reality on specific tests (chromogenic and immunological) less available, and on global tests (thrombin generation test) still requiring calibration.

Learned societies have developed algorithms to manage critical situations, depending on the clinical risk and the availability of specific exams and antidotes. Now, idarucisumab anti-dabigatran is the only one available.

الملخص

العنوان: مضادات التخثر الفموية المباشرة في علاج المرض الانصمامي الخثاري -التطورات الحالية

المؤلفة: وفاء كروض

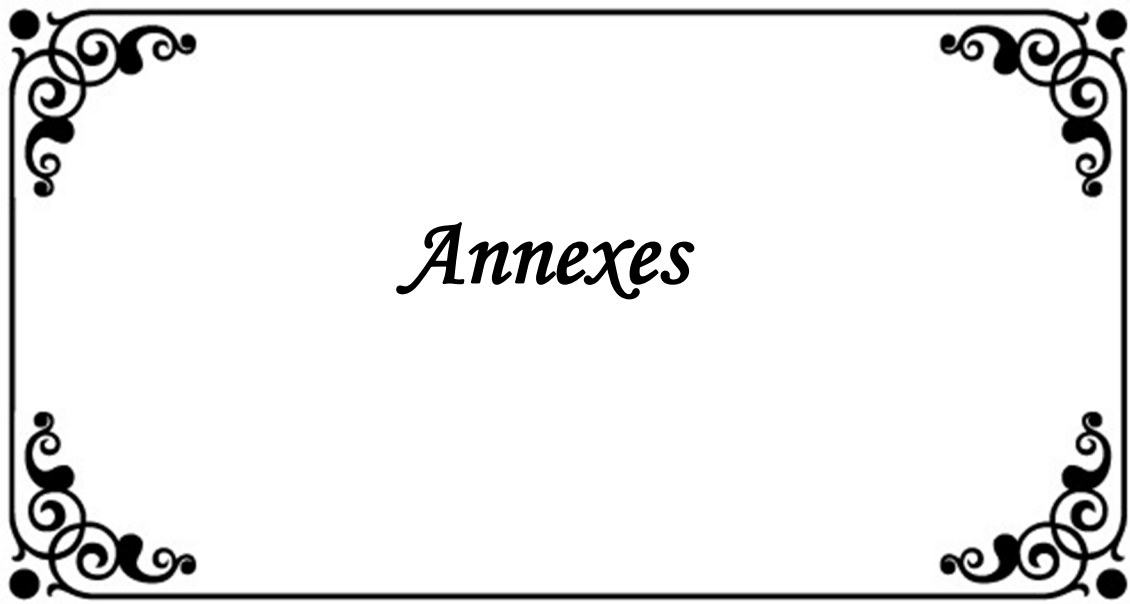
الكلمات الأساسية: مضادات التخثر الفموية المباشرة، المرض الانصمامي الخثاري، نزيف، مراقبة، نزيق.

أثارت مضادات التجلط الفموية المباشرة (مضاد العامل II-م أو مضاد العامل X-م) تقدماً حقيقياً في الترسانة العلاجية لموانع الخثار، في العلاج والوقاية من المرض الانصمامي الخثاري. تم تقديمهم على أنهم لا يتطلبون مراقبة بيولوجية وأسهل في الاستخدام من العلاج المرجعي. ومع ذلك، فإن تنوع الخصائص الدوائية لهذه الجزيئات وفقاً للمظهر السريري للمريض، يجعل استخدامها معقداً، فصح سوء الاستخدام وحدوث مخاطر نزفية. سوف يكون من الضروري وجود برنامج للتثقيف العلاجي والمراقبة الحيوية لوظيفة الكلى (كوكروفت - كولت)، وقياس درجة منع تخثر الدم، بالإضافة إلى توفر الترياق.

سيكون من المفيد مراقبة تأثير مضاد التخثر، من أجل توجيه استراتيجيات التدبير في حالة فعل جائر أو متلازمة نزفية مهددة للمال الحياتي، وكذلك للإجابة على الأسئلة الغير المحلولة في الدراسات المحورية.

يتم تقييم مستويات البلازما من خلال الاختبارات المعتمدة للإرقاء (الكرونومتر)، ولكنه يعتمد في الواقع على اختبارات محددة (صبغي ومناعة) أقل توافراً، وعلى الاختبارات العالمية (اختبار توليد الثرومبين) لا تزال تتطلب المعايرة.

وضعت الجمعيات العالمية خوارزميات لتدبير الحالات الحرجة حسب الخطر السريري وتوافر الاختبارات والترياقات النوعية. لا تتوفر حالياً إلا على الإداريسيسيماب المضاد لدايكاثران.



Annexe A : Mot de l'ANSM[1]

« Suite à une **alerte émanant des autorités japonaises en août 2011**, qui a fait état de la survenue **d'accidents hémorragiques fatals** chez des patients traités par dabigatran (patients âgés et de petit poids), l'agence européenne des médicaments (**EMA**) a réévalué toutes les données disponibles, y compris celles provenant de la **surveillance** après commercialisation, sur le risque d'hémorragies graves ou fatales lié au dabigatran. Des **modifications du RCP** ont été implémentées afin de préciser ses conditions d'utilisation et de surveillance, en particulier en ce qui concerne la **fonction rénale** qui doit être systématiquement évaluée avant la mise en route du traitement, puis en cours de traitement en fonction du statut rénal du patient ou en cas de détérioration avérée ou suspectée pour adapter si besoin les doses journalières du produit. En décembre 2012, l'EMA a décidé de **contre-indiquer** l'utilisation du **dabigatran** chez les patients porteurs de **prothèses valvulaires** cardiaques mécaniques nécessitant un traitement anticoagulant. Cette décision fait suite à la mise en évidence, dans une étude clinique (**RE-ALIGN**), d'un risque plus important de manque d'efficacité (de type thromboses de valve ou AVC) et d'événements hémorragiques chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique et traités par dabigatran par rapport aux patients traités par un anticoagulant de la famille des AVK, la warfarine ».

Annexe B :Le score clinique de Wells[190]

Variables		Points
Facteurs prédisposants	Parésie, paralysie ou immobilisation plâtrée récente de MI	1
	Chirurgie récente < 4 semaine ou alitement récent > 3 jours	1
	Cancer évolutif connu (traitement en cours ou mois de 6 mois ou palliatif)	1
Signes cliniques	Sensibilité le long du trajet veineux profond	1
	Œdème généralisé de MI	1
	Œdème du mollet > 3 cm par rapport au mollet controlatéral (mesuré 10 cm sous la tubérosité tibiale antérieure)	1
	Œdème prenant le godet	1
	Développement d'une circulation collatérale superficielle (veine non variqueuses)	1
	Diagnostic différentiel de TVP au moins aussi probable que celui de TVP	-2
Probabilité clinique		Total
Niveau	Faible	≤0
	Intermédiaire	1 ou 2
	Forte	≥3

MI : Membre Inférieur

Annexe C : Consensus d'expert sur la durée du traitement anticoagulant dans la MTEV [191]

	Facteurs	Risque annuel de récurrence d'un traitement de 3 mois	Durée de traitement recommandé	Grade de recommandation
MTEV avec facteur déclenchant transitoire	- Chirurgie - immobilisation > 3j - fracture MI dans les 3 mois	Faible (3%)	3 mois	Grade A
MTEV avec facteur de risque persistant majeur	- cancer évolutif - SAPL	Elevé (9%)	6 mois, Prolongation tant que facteur existe	Accord professionnel
MTEV idiopathique	- Absence de facteur déclenchant majeur - Absence de facteur de risque persistant	Elevé (9%)	6 mois	Grade B

Des grades sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux publications sur lesquelles elles reposent. Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Grade A : Preuve scientifique établie

Grade B : Présomption scientifique

Grade C : Faible niveau de preuve scientifique

Annexe D : Classement ATC[192]

Le système de classification ATC (Anatomique Thérapeutique Chimique) est actuellement largement utilisé au niveau international, il a été recommandé par l'OMS. Dans le système ATC, les médicaments sont divisés en plusieurs groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent, et selon leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques. Les médicaments sont classés en groupes dans 5 niveaux différents.

Par exemple :

- B Sang et organes hématopoïétiques
- B01 Antithrombotiques
- B01A Antithrombotiques
- B01AX Autres agents antithrombotiques
- B01AX01 Riv

Annexe E : Classification de la New York Heart Association (NYHA) de l'insuffisance cardiaque[190]

Classe NYHA I :

Pas de limitation : les efforts physiques habituels ne provoquent pas de fatigue, dyspnée ou palpitations inhabituelles.

Classe NYHA II :

Il existe une petite limitation des capacités physiques : le patient n'a pas de symptômes au repos mais des efforts normaux provoquent fatigue, palpitations ou dyspnée.

Classe NYHA III :

Il existe une limitation évidente de la capacité d'effort : le patient se sent toujours bien au repos mais un effort minime provoque déjà des symptômes.

Classe NYHA IV :

Le patient ne peut plus effectuer aucun effort sans éprouver de symptômes : les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont déjà présents au repos et s'aggravent au moindre effort.

Annexe F : Le score HAS-BLED (Echelle d'évaluation du risque de saignement (ESC))[185, 193]

	Critères HAS BLED	Score	Total de score HAS-BLED	Risque hémorragique (% / an)
H	Hypertension artérielle (<i>Hypertension</i>)	1	0	1,0
A	Fonction hépatique, rénale altérée (<i>Abnormal renal and liver</i>)	1 ou 2	1	1,1
S	Antécédent d'AVC ou AIT (<i>Stroke</i>)	1	2	1,9
B	Hémorragie < 1 mois (<i>Bleeding</i>)	1	3	3,7
L	INR labile (<i>Labine INR</i>)	1	4	8,7
E	Age > 65 ans (<i>Elderly</i>)	1	5	12,5
D	Interaction médicament (AINS) ou Alcool chronique (<i>Drugs or alcohol</i>)	1 ou 2	6-9	>12,5

Annexe G : Le score CHA 2DS 2-VASc (Echelle pour apprécier le risque de thrombo-embolique)[184, 185]

	Critères CHADS2 VASc2	Points
C	Insuffisance cardiaque Congestive ; FEVG < 40 % (<i>Congestive heart failure</i>)	1
H	Hypertension artérielle (<i>Hypertension</i>)	1
A2	Age (> 75 ans) (<i>Age</i>)	2
D	Diabète (<i>Diabetes</i>)	1
S2	AVC ischémique /AIT (<i>Prior stroke</i>)	2
V	Pathologie vasculaire (vascular disease)	1
A	Age (65-74 ans) (<i>Age</i>)	1
Sc	Sexe femme (si âge > 65 ans) (<i>Sex category-female gender</i>)	1

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

Le risque d'AVC est calculé en fonction de ce score

Les points et risque ajusté de faire un AVC	Le niveau de gravité	Le traitement anticoagulant (ESC 2012)
Score 0 = 0% par an	Risque bas	Pas recommandé
Score 1 = 1,3% par an	Risque intermédiaire	A discuté (selon les facteurs de risque)
Score 2 = 2,2% par an	Risque élevé	Recommandé
Score 3 = 3,2% par an		
Score 4 = 4% par an		
Score 5 = 6,7% par an		
Score 6 = 9,8% par an		
Score 7 = 9,6% par an		
Score 8 = 6,7% par an		
Score 9 = 15,2% par an		

Annexe H : Evaluation de la fonction rénale [194]

Stades de la maladie rénale chronique	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Pas Insuffisance rénale *	≥ 90
2	Insuffisance rénale légère	60-89
3	Insuffisance rénale modérée	30-59
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

DFG : débit de Filtration Glomérulaire

*Atteinte rénale se manifestant par des anomalies histologique ou/et biologiques et/ou morphologiques.

Annexe I : Evaluation de la fonction hépatique (score de Child Pugh)[195]

	1 point	2 point	3 point
Ascite	Absence	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine (μmol/l)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)		28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50 %	40-50 %	< 40 %
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (Stade 1-2)	Sévère (Stade 3-4)

INR: International normalized ratio; TP: Taux de prothrombine

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points :

Child-Pugh A (5-6 points) : survie à an de 100 %

Child-Pugh B (7-9 points) : survie à an de 80 %

Child-Pugh C (10-15 points) : survie à an de 45 %

Annexe K : Carnet de suivi du patient sous AOD [1]

Vous et VOTRE NOUVEAU TRAITEMENT anticoagulant
Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto®

Carnet-conseils appartenant à :

Adresse :

Tel :

Médecin Généraliste : Médecin Spécialiste :

Adresse : Adresse :

Tel : Tel :

Comité de relecture

sous la présidence du Pr M.-M. Samama

Conseil et comité scientifiques de la Ligue française contre la maladie VEineuse thrombo-embolique (LIVE) et Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques (GITA)

Dr A. Achkar	Mme S. Laporte
Pr P. Albaladejo	Pr G. Le Gal
Pr J.-F. Bergmann	Pr T. Lecompte
Pr J.-P. Bassand	Pr A. Leizorovicz
Dr J.-P. Benigni	Dr J. Lepercq
Pr H. Boccalon	Pr C. Leroyer
Pr A. Bura-Rivière	Dr E. Marret
Dr M. Cazaubon	Pr G. Meyer
Dr J. Conard	Pr P. Mismetti
Pr J. Constans	Pr D. Mottier
Dr F. Couturaud	Pr D. Musset
Dr I. Crassard	Dr P. Nicolini
Pr J.-L. Diehl	Dr F. Parent
Pr H. Decousus	Pr I. Querré
Pr L. Drouet	Dr M.-P. Revel
Pr I. Elalamy	Pr P.-M. Roy
Pr J. Emmerich	Pr C.-M. Samama
Pr E. Ferrari	Pr A. Sautet
Dr P. Girard	Pr F. Schiele
Pr J.-C. Gris	Pr P. Sié
Pr Y. Gruel	Pr M. Vayssairat
Pr G. Helft	Pr C. Vielpeau
Dr M.-H. Horellou	Pr D. Wahl

Ne prenez pas un autre médicament sans interroger votre médecin, qui est bien informé, de façon à éviter des associations médicamenteuses non recommandées.

Vous pouvez aussi consulter votre pharmacien.

Prises médicamenteuses

Il faut respecter la dose qui vous a été prescrite. Il ne faut pas arrêter ou modifier votre traitement sans l'accord préalable de votre médecin. Le suivi régulier attentif du traitement est nécessaire pour assurer son succès. Il ne faut pas oublier de prendre le médicament régulièrement au rythme prescrit par votre médecin. Soyez attentif à prendre le médicament toujours à la même heure (une ou deux heures d'écart sont acceptables).

En cas d'oubli, prenez quand même votre médicament si vous vous rendez compte de l'oubli assez rapidement (moins de 8 heures si votre médicament a été prescrit 1 fois par jour et moins de 4 heures si vous le prenez habituellement 2 fois par jour).

Si ce délai est dépassé, prenez la prise suivante à l'heure prévue, sans doubler la dose.

Femmes enceintes – Femmes qui allaitent Enfants de moins de 16 ans

Les nouveaux médicaments sont pour l'instant contre-indiqués dans ces trois cas. Des études sont en cours.

Les nouveaux anticoagulants oraux et le laboratoire d'analyses médicales

Votre anticoagulant exerce un effet attendu et détectable sur la coagulation de votre sang. En cas de prescription d'examen de la coagulation, leurs résultats risquent d'être modifiés par votre traitement. Votre médecin et votre biologiste sont informés. Dans certaines situations, votre médecin peut avoir besoin de mesurer l'action anticoagulante de votre traitement, comme en cas de survenue de saignement ou de nécessité d'une chirurgie en urgence. Il saura alors prescrire et interpréter les examens nécessaires.

Vos reins et votre foie vis-à-vis des nouveaux anticoagulants oraux

Les nouveaux anticoagulants oraux sont éliminés en plus ou moins grande partie par le foie et surtout par le rein. Une maladie de ces organes peut contre-indiquer leur emploi.

Au-delà de 60 ans la fonction rénale est souvent diminuée. Avant de commencer le traitement, le médecin vérifie s'il le juge nécessaire l'état de fonctionnement de vos reins.

En cas de survenue d'une éventuelle affection médicale, le médecin peut être conduit à revérifier le fonctionnement de vos reins ou de votre foie pour éviter une accumulation du médicament dans votre sang, que le laboratoire pourra alors confirmer.

Que faire en cas d'intervention chirurgicale ?

Prévenez le chirurgien et l'anesthésiste de votre traitement.

Que faire en cas de saignement inopiné ?

Consultez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches en indiquant le nom du médicament, la dose du médicament et l'heure de la dernière prise.

En cas d'hémorragie importante, faites le 15 et précisez à l'urgentiste du SAMU le traitement anticoagulant que vous prenez.

Que faire en cas de chirurgie dentaire ?

Demandez au médecin qui vous a prescrit l'anticoagulant l'attitude à adopter.

Que faire en cas de déplacement ou de voyage ?

En cas de déplacement, pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi.

En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.

Résultats des essais randomisés anticoagulants oraux directs versus AVK

AVC ou embolies systémiques

	RR (IC à 95 %)	p
RE-LY	0,66 (0,53 à 0,82)	0,0001
ROCKET-AF	0,88 (0,75 à 1,03)	0,12
ARISTOTLE	0,80 (0,67 à 0,95)	0,012
ENGAGE AF-TIMI 48	0,88 (0,75 à 1,02)	0,10
Combinés	0,81 (0,73 à 0,91)	< 0,0001

Critères secondaires d'efficacité et critères de tolérance

	RR (IC à 95 %)	p
Efficacité		
AVC ischémiques	0,92 (0,83 à 1,02)	0,10
AVC hémorragiques	0,49 (0,38 à 0,64)	< 0,0001
Infarctus du myocarde	0,97 (0,78 à 1,20)	0,77
Mortalité totale	0,90 (0,85 à 0,95)	0,0003
Tolérance		
Hémorragies intracrâniennes	0,48 (0,39 à 0,59)	< 0,0001
Hémorragies gastro-intestinales	1,25 (1,01 à 1,55)	0,043

Ruff CT et coll. *Lancet* 2014;383:955-962.

Medscape
EDUCATION

Annexe M : Caractéristiques des méthodes disponibles pour mesurer la génération de thrombine[132]

	Calibrated Thrombogram® (CAT®) Technothrombin TGA®	Innovance ETP® Pefa-Kit®
Méthode/substrat	Fluorogénique	Chromogénique
Type d'échantillon	PPP et PRP	PPP
Appareillage	Lecteur de plaque (fluorescence) avec système injecteur (Fluoroskan Ascent® ou autres)	Automate de coagulation (BCS/BCS XP® Siemens)
Support	Microplaque 96 puits	Tubes (tubes de prélèvements, microtubes)
Certification	RUO (<i>research use only</i>)	IVD-CE (<i>in vitro diagnostic</i>)
Paramètres disponibles	ETP : aire sous la courbe Cmax : hauteur du pic lag time : temps de latence ttp : temps au pic etc. (CAT®)	ETP : aire sous la courbe Cmax : hauteur du pic t_lag : temps de latence t_max : temps au pic (Innovance ETP®)
Calibrateur	Oui	Non
Normalisation	Possible	Oui (ETP Standard®)
Avantages	CAT® : Méthode de référence Nombreuse littérature Utilisation plus souple (différentes conditions analytiques possibles) Permet d'étudier la contribution des plaquettes Nombreux paramètres analysables Plus proche de la physiologie (faible concentration de FT : 5 pM)	Innovance ETP® : Complètement automatisée Appareillage fréquemment déjà disponible au laboratoire clinique Résultats normalisés Méthode quasi standardisée Moindre variabilité analytique (concentration élevée de FT : 300 pM)
Inconvénients	Etapes de pipetage non automatisées Manque de standardisation Technothrombin TGA® : très peu utilisé, très peu de littérature disponible.	Peu utilisée dans la littérature Monopolise l'automate de coagulation (incompatible avec d'autres analyses) Nombre limité de paramètres analysables PefaKit TDT® : très peu utilisé, très peu de littérature disponible.



*Références bibliographies
Et webographies*

1. ANSM. *Rapport, Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance*. 2014; Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0), consulté le : 20/04/2018.
2. Mueller, R.L., Scheidt, Stephen, *History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future*. Circulation, 1994. **89**(1): p. 432-449.
3. Delavenne, X., *New oral anticoagulant pharmacology*. Presse Med, 2013. **42**(9 Pt 1): p. 1206-12.
4. Yavordios, S., *Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase*. Revue Francophone des Laboratoires, 2014. **2014**(463): p. 37-51.
5. van Walraven, C.J., Alison O, Natalie F, et al, *Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression*. Chest, 2006. **129**(5): p. 1155-1166.
6. Hull, R.D., Gersh, Meryl H, *The current landscape of treatment options for venous thromboembolism: a focus on novel oral anticoagulants*. Current medical research and opinion, 2015. **31**(2): p. 197-210.
7. Barnes, A.G., Ansell W., Kaatz J., *Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2015. **13**(6): p. 1154-1156.
8. Salvestroni, J., *Un syndicat de biologistes alerte sur les dangers des nouveaux anticoagulants*, in *Le Monde.fr*. 2013.
9. HAS. *Pradaxa. Commission de la transparence, avis du 17 décembre 2014*. 2014; Available from: www.has_sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT13190_PRADAXA_PIC_RI_REEV_Avis3_CT13190.pdf, consulté le : 20/04/2018.
10. de Pourville, G., *Anticoagulants d'action directe: une revue de la littérature des études coût/efficacité en Europe*. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements, 2016. **8**(2): p. 180-191.
11. Laroche, J.P., F. Becker, and J.F. Schved, *Anticoagulants oraux directs (AOD) : une mise au point nécessaire*. JMV-Journal de Médecine Vasculaire, 2018.
12. Detournay, B., *Coût direct des AVK en France*. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements, 2016. **8**(2): p. 174-179.
13. Jouteli, S.A., *Pharmacologie et place thérapeutique des anticoagulants oraux directs*. 2017, Faculté de médecine et pharmacie-Rabat. p. 1-93.

14. DMP. *Information sur les médicaments*. 2018; Available from: <http://dmp.sante.gov.ma/recherche-medicaments>, consulté le : 22/05/2018.
15. ANAM. *Guide des médicaments remboursables*. 2018; Available from: <http://www.anam.ma/regulation/guide-medicaments/recherche-de-medicaments-par-nom/?tags=XARELTO&search=type1>, consulté le : 12/04/2018.
16. Gagne P. Simon L, L.P., et al, *Clinical prediction rule for diagnosing deep vein thrombosis in primary care*. Presse Med, 2009. **38**(4): p. 525-33.
17. Allain, J.S., et al., [*Hereditary thrombophilia testing and its therapeutic impact on venous thromboembolism disease: Results from a retrospective single-center study of 162 patients*]. Rev Med Interne, 2016. **37**(10): p. 661-666.
18. Kearon, C.A., Elie A Comerota, et al, *Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2012. **141**(2): p. e419S-e496S.
19. OMS, « *Maladies cardio-vasculaires* », aide mémoire de janvier 2015, consulté le : 11/04/2018.
20. Aouba, A.E., Mireille Rey, et al, *Données sur la mortalité en France: principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000*. Transport, 2011. **1**(V99): p. Y85.
21. Vidal. 2018; Available from: <https://www.vidal.fr>, consulté le : 12/04/2018.
22. Joachim Stangier, P., and Andreas Clemens, MD, *Pharmacology, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dabigatran Etexilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor*. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, September/October 2009. **15** (1S): p. 09S-16S.
23. Kubitza, D., et al., *Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor--are not affected by aspirin*. J Clin Pharmacol, 2006. **46**(9): p. 981-90.
24. Pancras C. and al, *Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor*. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2011. **31**(4): p. 478-492.
25. SCHEEN, A. and P. LANCELLOTTI, *Le médicament du mois: Edoxaban (Lixiana (R)): nouvel anticoagulant oral pour le traitement et la prévention secondaire des maladies thromboemboliques*. Revue Médicale de Liège, 2016.
26. Pubchem, E., <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/edoxaban#section=Top>, consulté le : 15/04/2018.

27. Martinaud, C., *Surveillance des anticoagulants oraux directs*. Revue Francophone des Laboratoires, 2017. **2017**(496): p. 81-88.
28. Faure, S.B., Jacques, *Les anticoagulants oraux directs ou AOD*. Actualités Pharmaceutiques, 2014. **53**(541): p. 1-10.
29. Faure, S., *Nouveaux anticoagulants oraux*. Actualités Pharmaceutiques, 2013. **52**(525): p. 55-58.
30. Hainaut, M., Ph. D, *LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS*. Dlouvain med, 2016. **135**((5)): p. 253-258.
31. Bathala, M.S., Masumoto, et al, *Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans*. Drug Metabolism and Disposition, 2012: p. dmd. 112.046888.
32. Gomez-Outes A, T.-F.A., Suarez-Gea ML, VargasCastrillon E, *Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis*. Thromb Res, 2014. **134**: p. 744-82.
33. Michel T, C., MD, et al, *Antiphospholipid Syndrome: Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**: p. 2317-30.
34. Gendron, N. Smadja, and D. M, *Direct oral anticoagulants: what is the exact assessment of coagulation tests and plasma levels by laboratory tests in clinical practice?* Ann Biol Clin (Paris), 2016. **74**(1): p. 69-77.
35. Stangier J, R.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, 2010. **49**(4): p. 259-268.
36. Mueck, W.E., Bengt I Bauer, et al, *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—in patients undergoing major orthopaedic surgery*. Clinical pharmacokinetics, 2008. **47**(3): p. 203-216.
37. Zimmer-Rapuch, A.S., Janus S, et al. *Adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux chroniques et évaluation de la fonction rénale: focus sur les patients de cardiologie*. in *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2015. Elsevier.
38. Graff, J. and S. Harder, *Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment*. Clinical pharmacokinetics, 2013. **52**(4): p. 243-254.

39. Kubitzka, D., et al., *The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor*. The Journal of Clinical Pharmacology, 2013. **53**(3): p. 249-255.
40. Coppens, M.H., Robert G Eikelboom, John W, *Stroke prevention in older adults with atrial fibrillation*. Canadian Medical Association Journal, 2013. **185**(17): p. 1479-1480.
41. Heidinger, K.-M., B, *Neue Antithrombotika*. Medizinische Klinik, 2011. **106**(3): p. 198-204.
42. Miller, C.S., et al., *Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. American Journal of Cardiology, 2012. **110**(3): p. 453-460.
43. ANSM. *Quelles sont les actions mises en place par l'ANSM pour sécuriser l'emploi des NACO?* ; Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-actions-mises-en-place-par-l-ANSM-pour-securiser-l-emploi-des-NACO/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-actions-mises-en-place-par-l-ANSM-pour-securiser-l-emploi-des-NACO/(offset)/3), consulté le : 20/04/2018.
44. Eikelboom, J.W., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(13): p. 1206-1214.
45. Laroche, J.-P., et al., *Nouveaux anticoagulants dans la prise en charge de la pathologie thromboembolique veineuse et du risque thromboembolique de la fibrillation atriale non valvulaire: devoir d'information*. Sang Thrombose Vaisseaux, 2012. **24**(6): p. 261-265.
46. Wang, Y. and B. Bajorek, *New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations*. American Journal of Cardiovascular Drugs, 2014. **14**(3): p. 175-189.
47. M.M. Samama and F. Depasse, *Des anciens aux nouveaux anticoagulants : le rôle du biologiste*. Ann Biol Clin (Paris), 2009. **67**(5): p. 525-534.
48. Pouyet V, A.P., Cador R, *Evaluation about patient's knowledge on their direct oral anticoagulants treatment*. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2017. **66**: p. 269—74.
49. S, S., *New oral anticoagulant agents: general features and outcomes in subsets of patients*. Thromb Haemost 2014. **111**: p. 575–82.
50. LIVE and GITA. *Carnet : « Vous et votre nouveau traitement anticoagulant: Eliquis, Pradaxa, Xarelto »*. 2014; Available from: http://www.gitathrombose.org/Data/upload/images/carnetA5_carnetA5.pdf, consulté le 24/04/2018.
51. Mismetti P, L.S., Cucherat M, *Les essais de non-infériorité*. Med Ther, 2007. **13**: p. 301—4.

52. Schulman S, et al., « *Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism* ». *New England Journal of Medicine*, 2009. **361**(24): p. 2345-52.
53. EINSTEIN Investigators, B.R., Berkowitz SD et al, *Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism*. *N Engl J Med*, 2010. **363**: p. 2499-510.
54. Büller HR, P.M., Lensing AW, et al, *EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism*. *N Engl J Med* 2012. **366**: p. 1287-97.
55. Agnelli G, B.H., Cohen A, et al, *AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism*. *N Engl Med*, 2013. **369**: p. 799-808.
56. Buller HR, D.H., Grosso MA, et al, *Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism*. *N Engl J Med*, 2013. **369**: p. 1406-1415.
57. Connolly SJ, E.M., Yusuf S et al, *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. RE-LY investigators*. *N Engl J Med*, 17 sept 2009. **361**(12): p. 1139-51.
58. Reilly, P.A., *The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)*. *journal of American College of Cardiology*, 2014. **63**(4): p. 321-328.
59. Patel MR, M.K., Garg J et al, *Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. ROCKET AF Investigators*. *N Engl J Med*, 10 août 2011. **365**(10): p. 883-91.
60. Granger CB, A.J., McMurray JJV et al., *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. ARISTOTLE*. *N Engl J Med*, 15 sept 2011. **365**(11): p. 981-92.
61. Giugliano RP, R.C., Braunwald E et al, *Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators*. *N Engl J Med*, 28 nov 2013. **369**(22): p. 2093-104.
62. F, P., *Are meta-analyses a form of medical fake news? Thoughts about how they should contribute to medical science and practice*. *Circulation* 2017. **136**: p. 2097-9.
63. van der Hulle T, K.J., Den Exter PL et al, *Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis*. *J Thromb Haemost* 2014. **12**: p. 320-8.
64. Ahn R, W.A., Abraham A, et al, *Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study*. *BMJ* 2017. **356**: p. i6770.

65. Macaya F, R.N., Salinas P, Pocock SJ, *Challenges in the design and interpretation of noninferiority trials: insights from recent stent trials*. J Am Coll Cardiol 2017. **70**: p. 894-903.
66. Eikelboom JW, W.L., Connolly SJ, et al, *Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial*. Circulation, 31 mai 2011. **123**(21).
67. Hernandez I, B.S., Piñera A, Zhang Y. *Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation*. JAMA Intern Med 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25365537>, consulté le : 26/04/2018.
68. Jun M, L.L., Durand M, et al, *Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: multicentre, population based, observational study*. BMJ, 2017. **359**: p. j4323.
69. Weitz JI, L.A., Prins MH, et al, *Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism*. N Engl J Med, 2017. **376**: p. 1211-22.
70. Ageno W, S.A., Caballero R, et al, *Duration of anticoagulation after venous thromboembolism in real world clinical practice*. Thromb Res, 2015. **135**: p. 666-72.
71. Robertson L, Yeoh SE, and R. A., *Secondary prevention of recurrent venous thromboembolism after initial oral anticoagulation therapy in patients with unprovoked venous thromboembolism*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **12**.
72. Bayer, *Bayer submits application for marketing approval of rivaroxaban for patients with coronary or peripheral artery disease European Medicine Agency*, <https://francais.medscape.com>, consulté le : 29/04/2018. 2017.
73. Russo-Alvarez G, M.K., Valente M, et al, *Thromboembolic and major bleeding events with rivaroxaban versus warfarin use in a real-world setting*. Ann Pharmacother, 2018. **52**: p. 19-2.
74. Vogela T, L.P., Kaltenbach G, Karchera P, *L'utilisation des anticoagulants oraux directs chez les patients âgés, les limites de la médecine fondée sur les preuves*. Rev Med Interne, 2015. **36**: p. 840-2.
75. Wang Y, B.B., *New oral anticoagulants in practice: pharmacological practical considerations*. Am J Cardiovasc Drugs 2014. **14**: p. 175-89.
76. MUNOZ, F.D.-C., GHARACHOLOU, et al, *Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation*. The American journal of cardiology, 2016. **117**(1): p. 69-75.

77. Heidbuchel H, V.P., Alings M et al, *European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. *Europace* 2013. **15**: p. 625-35.
78. HAS. *Fiche de bon usage des médicaments. « Fibrillation auriculaire non valvulaire : Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K ?* 2013; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626282/fr/fibrillation-auriculaire-non-valvulaire-quelle-place-pour-les-anticoagulants-oraux, consulté le : 24/04/2018.
79. E. Pautas, A. Monti, and a. breining, *Pharmacologie clinique comparée des anticoagulants oraux : antivitamine K et anticoagulants oraux directs*. EMC - Traité de Médecine Akos, 2016. **11(2)**: p. 1-5.
80. Samama MM, Guinet C, and L.F. L, *Do new oral anticoagulants require laboratory monitoring? The clinician point of view*. *Thromb Res*, 2012. **130(S1)**: p. S88-9.
81. Van Ryn J, S.J., Haertter S, et al, *Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity*. *Thromb Haemost*, 2010. **103(6)**: p. 1116-27.
82. Gouin-Thibault, I., et al, *"Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin*. *Thrombosis and Haemostasis* 2017. **15(2)**: p. 273-283.
83. Pare G, E.N., Lehr T, et al, *Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding*. *Circulation*, 2013. **127**: p. 1404-12.
84. E, N., *Apixaban: a novel oral inhibitor of factor Xa*. *Am J Health Syst Pharm*, 2012. **69(13)**: p. 1113-26.
85. Gouin-Thibault I, M.P., Flaujac C, et al, *Nouveaux anticoagulants par voie orale : quelle place pour les analyses de biologie médicale ?* *Sang Thromb Vaiss*, 2011. **23(1)**: p. 8-17.
86. Van Ryn J, S.J., Haertter S, et al, *Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity*. *Thromb Haemost*, 2010. **103(6)**: p. 1116-27.
87. Salmonson T, D.J., Janssen H, et al, *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* 2017. **3**: p. 42-7.
88. Tripodi A., *The laboratory and the new oral anticoagulants*. *Clin Chem*, 2012. **59(2)**: p. 353-62.

89. Delavenne X, M.P., Basset T. . 2013;78–79:150-3., *Rapid determination of apixaban concentration in human plasma by liquid chromatography/ tandem mass spectrometry: application to pharmacokinetic study.* J Pharm Biomed Anal 2013. **150**(3): p. 78-79.
90. Delavenne X, M.J., Laporte S, et al, *UPLC MS/MS assay for routine quantification of dabigatran – A direct thrombin inhibitor in human plasma.* Pharm Biomed Anal, 2012. **152**(6): p. 58.
91. Lindahl T, B.F., Fagerberg Blixter I, et al, *Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays.* Thromb Haemost, 2010. **105**(2): p. 371-8.
92. Girard, D., « *Validation en portée B du dosage des anticoagulants oraux directs au CHU de Bordeaux (Hôpital Pellegrin) : dabigatran, rivaroxaban, apixaban* ». thèse du 12 juin 2015.
93. Van Ryn J, S.J., Haertter S, et al, *Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity.* Thromb Haemost 2010. **103**(6): p. 1116-27.
94. Samama MM, et al., *Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor.* Thromb Haemost, 2010. **103**(4): p. 815-25.
95. Tripodi A, et al., *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.* J Thromb Haemost 2011. **9**(1): p. 226-8.
96. Miyares MA, D.K., *Newer oral anticoagulants: A review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient.* Am J Health-Syst Pharm 2012. **69**(17): p. 1473-84.
97. MV, H., et al., *Dabigatran etexilate for strok prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice.* Thromb Haemost 2012. **107**(5): p. 838-847.
98. J. van Ryn, J.S., S. Haertter, et al, *Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor : Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity.* Thrombosis and Haemostasis, 2010. **103**(6): p. 1116-1127.
99. Douxfils, J., et al., *Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide.* Thrombosis and Haemostasis, 2013. **110**(02): p. 283-294.
100. KA, B., *Reversal of antithrombotic agents.* Am J Hematol 2012. **87**(S1): p. S119-26.
101. Angelillo-Scherrer, A., *Les anticoagulants oraux directs dans la pratique médicale: implications pour le laboratoire d'hémostase* Pipette - swiss laboratory medicine, Decembre 2014(6): p. 17-18.

102. Huisman MV, et al., *Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice*. *Thromb Haemost*, 2012. **107**(5): p. 838-847.
103. Harenberg J, M.S., Weiss C, et al, *Report of the Subcommittee of control of anticoagulation on the determination of the anticoagulant effects of rivaroxaban*. *J Thromb Haemost* 2012. **10**(7): p. 1433-6.
104. Miyares MA, D.K., *Newer oral anticoagulants : A review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient*. *Am J Health-Syst Pharm*, 2012. **69**(17): p. 1473-84.
105. Wong PC, C.E., Xin B, et al, *Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies*. *J Thromb Haemost* 2008. **6**(5): p. 820-9.
106. Pengo V, C.L., Falanga A, et al, *Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation*. *Thromb Haemost* 2011. **106**(5): p. 868-76.
107. Favaloro EJ, L.G., *The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing*. *Biochem Med (Zagreb)* 2012. **22**(3): p. 329-41.
108. Douxfils J, M.F., Loosen C, et al, *Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature*. *Thromb Res* 2012. **130**(6): p. 956-66.
109. Emole, C., *Mesure ponctuelle des anticoagulants oraux directs : intérêt et principe*. *Pratique hémostase*, 2015(530): p. 24-25.
110. Pernod, G.A., P. Godier, A. 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]*. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2013. **32**(10): p. 691-700.
111. Pernod G, A.P., Godier A, et al, *Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Pér opératoire (GIHP)*. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2013. **32**(10): p. 691-700.
112. Eerenberg ES, v.E.J., Sijpkens MK, et al, *New anticoagulants: Moving on from scientific results to clinical implementation*. *Ann Med*, 2011. **43**(8): p. 606-16.

113. M. Skeppholm, P.H., J. P. Antovic, *On the monitoring of dabigatran treatment in 'real life' patients with atrial fibrillation*. Thrombosis Research, 2014. **134**(4): p. 783-789.
114. G. Freyburger, D.G., M. Rousset, et al, *Performance of three functional assays for the measurement of dabigatran plasma concentrations*. ISTH, Bordeaux University Hospital, Pellegrin , Bordeaux, France,, 2015.
115. G. Freyburger, D.G., et al, ,, *Performance of three functional assays for the measurement of dabigatran plasma concentrations*. Poster ISTH 15ABS-1112.
116. Stago. *Un nouveau réactif pour la mesure du dabigatran (Pradaxa®), publié en ligne le 23 décembre 2015*. 2015; Available from: <http://www.stago.com/fr/produits-services/nouveautes/detail/article/asserachromR-vwffviiib>, consulté le : 02/05/2018.
117. Samama MM, et al., *Measurement of dabigatran and rivaroxaban in primary prevention of venous thromboembolism in 106 patients, who have undergone major orthopedic surgery: an observational study*. Thromb Thrombolysis, 2013. **35**(2): p. 140-6.
118. Miyares MA, D.K., *Newer oral anticoagulants : A review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient*. Am J Health-Syst Pharm, 2012. **69**(17): p. 1473-84.
119. Becker RC, Y.H., Barrett Y, et al, *Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban, an oral, direct and selective factor Xa inhibitor*. Thromb Thrombolysis, 2011. **32**(2): p. 183-7.
120. Aniará, *BIOPHEN® DTI Ref. A220202, Quantitative determination of Direct Thrombin Inhibitors (DTI) with a chromogenic method*, <http://www.aniara.com/pdf/INS-A220202.pdf> 2015.
121. M. M. Samama, et al., *An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma*. Thromosis. Haemostasis, 2010. **104**(5): p. 1078-1079.
122. Asmis LM, A.L., Angelillo-Scherrer A, et al, *Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests*. Thromb Res, 2012. **129**(4): p. 492-8.
123. Gomez-Outes A, S.-G.M., Lecumberri R, et al, *Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives*. Eur J Haematol, 2015.
124. Heidbuchel H, V.P., Alings M, et al, *European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Europace, 2013. **15**: p. 625-35.

125. Cuker A, S.D., Crowther MA, Garcia DA, *Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**: p. 1128-39.
126. G. Pernod, P.A., A. Godier, et al, *Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulants oral anti-IIa ou anti-Xa direct : propositions du groupe d'Intérêt en hémostase périopératoire (GIHP)*. Ann Fr Anesth Reanim, 2013. **32**: p. 691-700.
127. M.M. Samama, M.-H.H., C. Flaujac, J. Conard. *Suivi Biologique des Nouveaux Anticoagulants*. 2011. Hôtel-Dieu.
128. O. Espitiaa, M.F., *Le test de génération de thrombine*. La Revue de médecine interne 2015: p. 1-4.
129. Macfarlane RG, B.R., *A thrombin generation test; the application in haemophilia and thrombocytopenia*. J Clin Pathol, 1953. **6**: p. 3-8.
130. Pitney WR, D.J., *A simple method of studying the generation of thrombin in recalcified plasma; application in the investigation of haemophilia*. J Clin Pathol, 1953. **6**: p. 9-14.
131. Hemker HC, W.S., Kessels H, Beguin S, *Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential*. Thromb Haemost, 1993. **70**: p. 617-24.
132. Lecut, C., et al., *Is there a place for thrombin generation assay in routine clinical laboratory?* Ann Biol Clin (Paris), 2015. **73**(2): p. 137-49.
133. Baetz BE and Spinler SA, *Dabigatran etexilate : an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases*. Pharmacotherapy, 2008. **11**: p. 1354-1373.
134. Samama MM, et al., *Three different patterns of calibrated automated thrombogram obtained with six different anticoagulants*. Thrombo Haemost, 2007. **5**: p. 2554-2556.
135. Samama, M.M., *Des anciens tests de coagulation à ceux plus récents*. Biotribune Mag, 2011. **38**.
136. Green L, L.A., Patel R, et al, *The effect of total hip/knee replacement surgery and prophylactic dabigatran on thrombin generation and coagulation parameters*. Thromb Res 2012. **130**: p. 775-9.
137. Freyburger G, M.G., Labrousche S, Sztark F, *Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement*. Thromb Res, 2011. **127**: p. 457-65.

138. Lecut, C., et al. *Quelle place pour le test de génération de thrombine au sein du laboratoire de biologie clinique?* in *Annales de Biologie Clinique*. 2015.
139. G. Freyburger, G.M., S. Labrouche, et al, *Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: Two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement*. *Thromb Res*, 2011. **127**(5): p. 457-65.
140. Eerenberg ES, v.E.J., Sijpkens MK, et al, *New anticoagulants: Moving on from scientific results to clinical implementation*. *Ann Med* 2011. **43**(8): p. 606-16.
141. Pengo V, C.L., Falanga A, et al. . *Thromb Haemost* 2011 ;106(5):868-76., *Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation*. *Thromb Haemost*, 2011. **106**(5): p. 868-76.
142. G. Freyburger, G.M., S. Labrouche, F. Sztark, *Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement* *Thrombosis Research*, 2011. **127**(5): p. 457–465.
143. Elie C, T.E., *Les essais de non-infériorité*. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2012. **24**: p. 93—9.
144. Douxfils J, M.F., Loosen C, et al, *Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature*. *thromb Res*, 2012. **130**(6): p. 956-66.
145. Pernod G, E.A., Gouin I, et al, *Questions – réponses sur l'utilisation du rivaroxaban pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse*. *J Mal Vasc* 2012. **37**(6): p. 300-10.
146. Tamayo, S., et al, *Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban*. *Clinical cardiology*, 2015. **38**(2): p. 63-68.
147. Godier A, S.S., Martin AC, et al, *Prévention et traitement des complications hémorragiques chez les malades traités par anti-IIa ou anti-Xa par voie orale*. *Sang Thromb Vaiss*, 2011. **23**(3): p. 110-20.
148. Levi, M., et al, *Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials*. *N Engl J Med*, 2011. **2011**(364): p. 574-576.
149. Steib A., T.C., Cinca E., Albaladejo P., *Gestion des anticoagulants oraux directs en situation de chirurgie programmée ou urgente Nouvelles propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire*. *Mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux*, 2017. **29**(3): p. 106-16.

150. Marlu R, H.E., Paris A, et al, *Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers.* Thromb Haemost, 2012. **108**: p. 217-24.
151. Lee FM, C.A., Lau KK, Chan HH, *Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies.* Thrombosis research, 2014. **133**(5): p. 705-713.
152. Zahir, H., et al, *Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate.* Circulation, 2015: p. CIRCULATIONAHA.114.013445.
153. Pollack CV, J., Reilly PA, Eikelboom J, et al, *Idarucizumab for Dabigatran Reversal.* N Engl J Med, 2015. **373**(6): p. 511-20.
154. Siegal DM, C.J., Connolly SJ, et al, *Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity.* N Engl J Med, 2015. **373**(25): p. 2413-24.
155. ANSM. *Commission de la transparence avis : idarucizumab* 2016.
156. Glund S, S.J., Schmohl M, et al, *Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase I trial.* The Lancet 2015. **386**: p. 680-90.
157. Grottke, O., et al, *Idarucizumab, a Specific Dabigatran Reversal Agent, Reduces Blood Loss in a Porcine Model of Trauma With Dabigatran Anticoagulation* J of the American College of Cardiology 2015. **66**(13): p. 1518-1519.
158. dit Sollier, C.B.a.L.D., *Un antidote disponible pour le premier AOD commercialisé.* Sang Thrombose Vaisseaux, 2016. **28**(3): p. 109-118.
159. Pollack CV, R.P., Eikelboom J, *Idarucizumab for dabigatran reversal.* N Engl J Med. **373**: p. 511-20.
160. Chai-Adisaksopha C, H.C., LimW, et al, *Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review.* J Thromb Haemost, 2015. **13**: p. 1790-8.
161. A. Godier, A.-C.M., *Les antidotes des anticoagulants oraux directs.* Séances communes avec les sociétés, 2017. **54**(5): p. 77.
162. Schiele F, et al., *A specific antidote for dabigatran : functional and structural characterization.* Blood, 2013. **121**: p. 3554-62.

163. dit Sollier, C.B. and L. Drouet, *Un antidote disponible pour le premier anticoagulant oral direct commercialisé*. Hématologie, 2017. **23**(6): p. 356-365.
164. A.-C. Martin a, b., A. Godierb,c, D.M. Smadja, et al, [*State of the art: Direct oral anticoagulants and transfusion*]. Transfus Clin Biol, 2017. **24**(3): p. 154-159.
165. S. Norris, S.R., I. Ikushima, et al, *Evaluation of the immunogenicity of the dabigatran reversal agent idarucizumab during Phase I studies*. British journal of clinical pharmacology, 2017. **83**(8): p. 1815-1825.
166. Trinh-Duc A, L.-L.L.A., Tellier E, et al, *Interpretation of idarucizumab clinical trial data based on spontaneous reports of dabigatran adverse effects in the French pharmacovigilance database*. Thromb Res, 2016. **146**: p. 43-5.
167. Gendron N, F.-P.A., Jurcisin I, et al, *Real-world use of idarucizumab for dabigatran reversal in three cases of serious bleeding*. Clin Case Rep, 2017. **5**: p. 346–50.
168. Siguret V, P.E., Gouin-Thibault I, *Warfarin therapy : influence of pharmacogenetic and environmental factors on the anticoagulant response to wafarin*. Vitam Horm, 2008. **78**: p. 247-64.
169. Crowther M, G.A., Lu G, et al, *ANNEXA™-A PART 2: A phase 3 randomized, doubleblind, placebo-controlled trial demonstrating sustained reversal of apixaban-induced anticoagulation in older subjects by andexanet ALFA (PRT064445), a universal antidote for factor XA (FXA) inhibitors*. Thrombosis Haemostasis, 2015. **13**: p. 84-5.
170. Siegal DM, C.J., Connolly SJ, et al, *Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity, [Epub ahead of print]*. N Engl J Med, 2015.
171. G. Lu, F.R.D., S.J. Holenbach, et al, *A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa*. Nat Med, 2013. **19**(2013): p. 446-451.
172. Ansell JE, B.S., Laulicht BE, et al, *Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban*. N Engl J Med, 2014. **371**: p. 2141-2.
173. Depasse F, K.A., Samama MM, *Moyens thérapeutiques modernes et d'avenir*. In : Samama MM, et al : *Du diagnostic aux traitements*. Hémorragies et thromboses ed. P. Masson. 2008.
174. A. Godier, N.R., S. Susen, *Anticoagulants oraux directs :Nouveaux antagonistes et réversion en urgence*. hémostase, anticoagulants, 2016.
175. Godier, A., et al, *Management of direct oral anticoagulants for invasive procedures*. Journal des Maladies Vasculaires, 2015. **40**(3): p. 173-181.

176. S, H., *New anticoagulants : towards the development of an « ideal » anticoagulant*. Vasa, 2009. **38**: p. 13-29.
177. Alikhan R, R.R., Keeling D, et al, *The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran*. Emerg Med, 2014. **31**(2): p. 163-8.
178. Albaladejo P, S.C., Sié P, et al, *Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: an observational registry analysis*. Anesthesiology 2017. **127**: p. 111-20.
179. Horlocker TT, W.D., Rowlingson JC, et al, *Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (third edition)*. Reg Anesth Pain Med, 2010. **35**: p. 64-101.
180. Sié P, et al., *Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP). Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with oral direct thrombin or factor Xa inhibitors*. Ann Fr Anesth Reanim, 2011. **32**: p. 637-44.
181. Alikhan R, R.R., Keeling D, et al, *The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran*. Emerg Med J, 2014. **31**(2): p. 163-8.
182. Heidbuchel H, V.P., Alings M, 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, 2015. **17**: p. 1467-507.
183. Büller HR, D.H., Grosso MA, et al, *Hokusai- VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism*. N Engl J Med, 2013. **369**: p. 1406-15.
184. Camm AJ., L.G., De Caterina R., et al, *focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. . Eur Heart J, 2012. **33**(21): p. 2719-47.
185. Camm, A., et al., *CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. Europace, 2012. **14**(10): p. 1385-1413.
186. HAS. *Eliquis. Commission de la transparence, avis du 12 juin 2013*. 2013; Available from: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12671_ELQUIS_EI_AVC_Avis%20CT12670_CT12671.pdf, consulté le 20/04/2018.

187. Bourahla-Farine, A., *Les anticoagulants oraux directs recommandés en première intention : quel rôle pour le biologiste ?*, in *Magazine Biologiste infos*. 2018. p. 1-3.
188. AHA, ACC, and HRS, *Guideline for the management of patients with atrial fibrillation*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(21): p. e1-e76.
189. HAS, *COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux*. 2018. p. 1-128.
190. D. Tiganas, R.D., F. Raschilas, et al., *Intérêt du score de probabilité clinique dans le diagnostic de thrombose veineuse profonde en gériatrie*. *La Revue de médecine interne*, 2005. **26**(2015): p. 931-937.
191. AFSSAPS. *Recommandations de bonne pratique : Prévention et traitement de la maladie Thromboembolique veineuse en médecine*. in *Conférence de consensus d'experts francophones de référence*. 2009.
192. C. Tollier, I.F., M. Husson, *Classification ATC et EphMRA : évolution entre 1996 et 2003 et analyse comparative*. *Thérapie*. **60**(1): p. 47-56.
193. Pisters, R., et al., *A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation : The Euro Heart Survey*. *Chest*, 2010. **138**(5): p. 1093-1100.
194. F. Collart, C.C., C. Couchoud, et al., *Evaluation de la fonction rénale et de protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandation pour la pratique clinique*. *Néphrologie et thérapeutique*, 2009. **5**(2009): p. 302-305.
195. L. Gex, C.B., L. Spahr, et al., *Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey*. *Rev Med suisse*, 2010. **6**: p. 1803-1808.
196. Ruff CT, 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*, 2014. **383**(9921): p. 955-962.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 75

سنة: 2018

**مضادات التخثر القموية المباشرة
في علاج المرض الانصمامي الخثاري
التطورات الحالية**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم

من طرفه

الآنسة: وفاء كروض

المزدادة في: 03 فبراير 1991 بتازة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مضادات التخثر القموية المباشرة - المرض الانصمامي الخثاري - نزيف -
مراقبة - ترياق.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: سعاد بنكيران
أستاذة في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيد: عز العرب مسرار
أستاذ في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيدة: منى نزيه
أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي
أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيد: جواد الحارثي
أستاذ في الكيمياء العلاجية