



HAL
open science

AVC ischémique et AOD: gestion des dosages biologiques dans le cadre des téléthrombolyse en Nouvelle-Aquitaine

Clémentine Leroux

► **To cite this version:**

Clémentine Leroux. AVC ischémique et AOD: gestion des dosages biologiques dans le cadre des téléthrombolyse en Nouvelle-Aquitaine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02988244

HAL Id: dumas-02988244

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02988244v1>

Submitted on 4 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n°104

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par LEROUX Clémentine

Née le 18/06/1994 à Bordeaux

Le 15/10/2020

**AVC ISCHÉMIQUE ET AOD : GESTION DES DOSAGES
BIOLOGIQUES DANS LE CADRE DES
TÉLÉTHROMBOLYSES EN NOUVELLE-AQUITAINE**

Sous la direction du Docteur Céline DELASSASSEIGNE

Membres du jury :

Mme le Professeur Pascale DUFOURCQ
Mme le Docteur Pauline RENO
Mme le Docteur Anne LAFARGUE
M. le Docteur David GIRARD
Mme le Docteur Céline DELASSASSEIGNE
M. le Docteur Laurent WEINMANN

Président
Juge
Juge
Juge
Directeur
Co-directeur

Remerciements

A Madame le Professeur Pascale Dufourcq, d'avoir accepté de présider ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect.

A Madame le Docteur Pauline Renou, de me faire l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie d'avoir pris le temps de me recevoir pour me faire découvrir le déroulement, en pratique, de la téléthrombolyse.

A Madame le Docteur Anne Lafargue, je vous remercie d'avoir accepté de participer à notre étude et de juger ce travail. Veuillez trouver ici toute ma considération.

A Monsieur le Docteur David Girard, vous avez accepté de participer à ce travail et de siéger à ce jury, je vous en remercie sincèrement.

A Madame le Docteur Céline Delassasseigne, d'avoir accepté de diriger ce travail. Tu m'as accompagnée dès mes premiers pas en hémostase, et je te suis reconnaissante de m'avoir fait découvrir cette discipline passionnante. Merci pour ton enseignement, mais aussi pour ta bonne humeur et ton dynamisme.

A Monsieur le Docteur Laurent Weinmann, d'avoir accepté de co-diriger ce travail. Merci pour tes connaissances précieuses en hématologie et ta bienveillance à mon égard depuis mon premier semestre en hématologie. Je vous remercie Céline et toi pour la patience que vous m'avez accordée en encadrant ce travail.

Je tiens également à remercier l'ensemble des personnes qui ont contribué à ce travail :

Tout d'abord, les biologistes des centres périphériques qui ont accepté de collecter et doser des échantillons pour notre étude : le Dr Stéphanie Morel au laboratoire Exalab Saint-Augustin, le Dr Anne Lafargue au CH d'Arcachon, le Dr David Girard au CH de Langon et le Dr Pierre-Thomas Belotti au laboratoire Accolab Sud-Ouest de Lesparre-Médoc.

Les neurologues du CHU de Bordeaux, pour avoir extrait et fourni les données récentes sur la télé-médecine AVC.

Le laboratoire Werfen, pour avoir fourni les réactifs nécessaires à ce travail.

Les biologistes des centres périphériques (Agen, Marmande, Bergerac, Périgueux) pour avoir répondu à notre sondage concernant les dosages spécifiques des AOD disponibles dans leur laboratoire.

Les techniciens de l'équipe du LU de Pellegrin, sans qui ce travail n'aurait pas pu exister.

Vous avez été d'un grand secours pour m'aider à doser les échantillons, et vous m'avez toujours soutenue avec bonne humeur et gentillesse : Morgan, Tiffany, Kévin, Jérémy, Anthony, Marion, Stéphanie, Sarah, Guillaume, Federica, Ludo, Agnès, David, Maeliss.

Je vous remercie, ainsi que les techniciens d'hématologie du Pabim, pour les congélations réalisées.

Plus généralement, je souhaitais remercier les personnes qui m'ont accompagnée pendant ces 3 années d'internat :

Tous les biologistes et tous les techniciens qui m'ont formée, de m'avoir fait découvrir la Biologie Médicale et de m'avoir transmis des connaissances précieuses. Vous êtes bien trop nombreux pour que je puisse tous vous citer, mais je souhaitais remercier particulièrement les biologistes du laboratoire d'Hématologie qui m'ont encadrée durant deux semestres très enrichissants.

L'équipe du laboratoire Biopyrénées à Pau, de m'avoir accueillie avec bienveillance et de m'avoir fait redécouvrir la biologie. Merci également de m'avoir accordé du temps pour ce travail.

Tous mes cointernes, ces semestres n'auraient pas été les mêmes sans vous. Les anciens de la team bactério pour ce tout premier semestre mémorable : Séverine, Anne-Sophie, Jordi,

Camille, Elodie, Julian, Laure. Lucile pour toutes nos TIH, la team parasito pour les baby-foots (Claire C, Charlotte, Maxime, Thomas, Margaux). Les « jeunes » de biochimie (Claire G, Nathalie, Fanny, Valentin) ; VE pour ce 5^{ème} semestre épique.

Tous les autres qui n'ont jamais été mes cointernes mais que j'ai eu le plaisir de croiser quand même (je pense notamment à Juliette, Aurélie, Alicia, Audrey).

Charly et Jess, mes « parents adoptifs ». Vous m'avez transmis vos connaissances pendant l'externat, puis vous m'avez vue devenir interne. Merci pour votre amitié précieuse et tous les supers moments passés ensemble, à Bordeaux et dans le 64. Je vous souhaite le meilleur à tous les deux.

Elvina et Keïssy, vous êtes des personnes formidables et je suis très heureuse de vous compter parmi mes amis. Plein de bonheur et à très vite à La Réunion, vous nous manquez.

Manon, pour ton amitié depuis le début de nos études et parce que je n'aurai jamais réussi le concours sans toi.

Marianne, pour nos marches du dimanche et nos discussions.

Tracy, Astrid et Anne, vous avez vous aussi égayé toutes ces années de fac et je ne vous oublie pas.

Papa et Maman, je n'ai pas toujours été facile avec vous (euphémisme) mais vous m'avez toujours soutenue chacun à votre façon. Je ne pourrai jamais vous remercier assez pour tout ce que vous faites pour moi, je vous aime énormément.

Benjamin, qui a été mon cointerne et (beaucoup) plus que ça : la plus belle surprise de cet internat. Merci de me supporter au quotidien, merci pour ton soutien et ton amour. La thèse n'est qu'une des nombreuses étapes de la vie que l'on partage ensemble, et j'espère en vivre encore plein d'autres avec toi.

Fuji, je te dédie ce travail, même si ça ne se mange pas (en tout cas je te déconseille d'essayer).

Table des matières

Remerciements	3
Table des abréviations	8
Table des figures	9
Table des tableaux	10
INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	13
I. Généralités sur les AOD	13
A. Pharmacologie et pharmacocinétique des AOD	14
1. Inhibiteur de la thrombine	14
a) Dabigatran	14
b) Antidote	17
2. Inhibiteurs du facteur Xa : rivaroxaban et apixaban	18
a) Rivaroxaban	19
b) Apixaban	22
c) Antidotes des « xabans »	25
B. Situation des AOD sur le marché des anticoagulants en France	27
C. AOD et tests d'hémostase	31
1. Dabigatran	33
2. Xabans	39
II. AVC et thrombolyse	43
A. AVC.....	43
1. Généralités	43
2. Épidémiologie.....	44
3. Physiopathologie de l'AVC ischémique	45
4. Symptomatologie de l'AVC ischémique.....	45
5. Étiologies de l'AVC ischémique.....	47
6. AVC ischémique : diagnostic et prise en charge immédiate.....	47
a) Imagerie cérébrale.....	49
b) Prise en charge thérapeutique	49
c) Thrombolyse et AOD.....	54
d) Téléthrombolyse.....	58
(1) Généralités sur la téléthrombolyse.....	58
(2) Téléthrombolyse en Nouvelle-Aquitaine	59
III. Objectifs de l'étude	63
DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES	65
I. Demandes télé AVC en Nouvelle-Aquitaine : données du CHU de Bordeaux	65
II. Sélection des données pour l'étude réalisée au CHU de Bordeaux	65
A. Dabigatran et temps de thrombine.....	65
B. Xabans et activité anti-Xa HNF	66
III. Réalisation des plasmathèques	66
A. CHU de Bordeaux	66
B. Laboratoire Exalab (CH de Blaye)	67
C. CH d'Arcachon.....	67
D. CH de Langon	67
E. Laboratoire Accolab Sud-Ouest (Clinique Mutualiste du Médoc)	68
IV. Méthodes de dosages utilisées	68

A.	CHU de Bordeaux	68
B.	Laboratoire Exalab (CH de Blaye)	69
C.	CH d'Arcachon	69
D.	CH de Langon	69
E.	Laboratoire Accolab Sud-Ouest (Clinique Mutualiste du Médoc)	70
V.	Analyse des données	71
A.	Étude menée au CHU de Bordeaux	71
B.	Étude de l'effet congélation	72
C.	Extension de l'étude aux centres périphériques	72
TROISIEME PARTIE : RESULTATS.....		74
I.	Téléthrombolyse en Nouvelle-Aquitaine : données du CHU de Bordeaux.....	74
A.	Données générales	74
B.	Données concernant les téléthrombolyse	77
C.	Données concernant les AOD.....	78
D.	Renseignements concernant les centres périphériques non inclus dans l'étude	78
II.	AOD ET TESTS D'HEMOSTASE, ETUDE DE CORRESPONDANCE AU LABORATOIRE	79
A.	Dabigatran et temps de thrombine.....	79
B.	Xabans et activité anti-Xa HNF	80
1.	Résultats du CHU de Bordeaux.....	80
a)	Corrélation entre les activités anti-Xa AOD et HNF	80
b)	Cut-offs	83
2.	Étude de l'effet congélation	88
a)	Rivaroxaban	89
b)	Apixaban	90
3.	Résultats des centres périphériques	92
4.	Synthèse de l'étude de corrélation.....	95
a)	Comparaison intra-réactif.....	95
b)	Comparaison inter-réactif.....	97
QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION		99
I.	Téléthrombolyse en Nouvelle-Aquitaine : données du CHU de Bordeaux.....	99
II.	Dabigatran et temps de thrombine	101
III.	Xabans et activité anti-Xa HNF	101
A.	Étude menée au CHU de Bordeaux	101
B.	Extension de l'étude aux centres périphériques	103
1.	Synthèse des résultats	103
2.	Exploitation des cut-offs obtenus.....	105
IV.	La problématique des délais de rendu au CHU de Bordeaux	107
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....		109
Annexes.....		111
Bibliographie		120
SERMENT DE GALIEN		128

Table des abréviations

ACT : <i>activated clotting time</i>	INR : <i>international normalized ratio</i>
AIC : accident ischémique constitué	IR : insuffisance rénale
AIT : accident ischémique transitoire	IRM : imagerie par résonance magnétique
AMM : autorisation de mise sur le marché	IV : intraveineuse
ANSM : agence nationale du médicament et des produits de santé	LC-MS/MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
AOD : anticoagulant oral direct	NABM : nomenclature des actes de biologie médicale
aPTT : <i>activated partial thromboplastin time</i>	NACO : nouveaux anticoagulants oraux
ARS : agence régionale de santé	NIHSS : <i>National Institute of Health Stroke Score</i>
AUC : <i>area under the curve</i>	NOACs : <i>new oral anticoagulants</i>
AVC : accident vasculaire cérébral	NRI : neuroradiologie interventionnelle
AVK : antivitamine K	OMS : organisation mondiale de la santé
BCRP : <i>breast cancer resistance protein</i>	ONV : <i>other non vascular</i>
BDTI : <i>Biophen Direct Thrombin Inhibitors</i> [®]	OV : <i>other vascular</i>
CHMP : comité des médicaments à usage humain	POCT : <i>point-of-care test</i>
CHR : Centre Hospitalier Régional	PR : <i>prothombin ratio</i>
CHU : Centre Hospitalier Universitaire	PT : <i>prothombin time</i>
CO : Cut-off	PTG : prothèse totale de genou
CV : coefficient de variation	PTH : prothèse totale de hanche
CYP450 : Cytochrome P450	RGO : reflux gastro-œsophagien
DCIR : datamart de consommation inter-régimes	ROC : <i>receiver operating characteristic</i>
DOACs : <i>direct oral anticoagulants</i>	ROTEM : <i>rotational thromboelastometry</i>
dRVVT : temps de venin de vipère Russell dilué	rt-PA : <i>recombinant tissue plasminogen activator</i>
dTT : temps de thrombine dilué	SFNV : société française de neurologie vasculaire
ECAT : <i>external quality control of diagnostic assays and tests</i>	SIL : système informatique du laboratoire
ECA : <i>ecarin chromogenic assay</i>	SNIIRAM : système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie
ECT : <i>ecarin clotting time</i>	SSR : soins de suite et de réadaptation
EEQ : évaluation externe de la qualité	TCA : temps de céphaline avec activateur
EMA : <i>european medicines agency</i>	TEG : <i>thromboelastography</i>
EP : embolie pulmonaire	TFPI : <i>tissue factor pathway inhibitor</i>
ES : embolie systémique	TGA : <i>thrombin generation assay</i>
ETEV : évènement thromboembolique veineux	TGT : test de génération de thrombine
FANV : fibrillation auriculaire non valvulaire	TIH : thrombopénie induite par l'héparine
FDA : <i>food and drug administration</i>	TP : taux de prothrombine
GFHT : groupe français d'étude sur l'hémostase et la thrombose	TQ : temps de Quick
GHT : groupement hospitalier de territoire	TT : temps de thrombine
HAS : haute autorité de santé	TVP : thrombose veineuse profonde
HBPM : héparine de bas poids moléculaire	UNV : unité neurovasculaire
HIC : hémorragie intracérébrale	USI : unité de soins intensifs
HNF : héparine non fractionnée	
HTI : <i>HEMOCLOT</i> [®] <i>Thrombin Inhibitors</i>	
ICH : <i>intracerebral hemorrhage</i>	

Table des figures

Figure 1 : Cibles pharmacologiques des principaux anticoagulants	14
Figure 2 : Structure chimique du dabigatran etexilate (a) et du dabigatran (b).....	14
Figure 3 : Structure chimique du rivaroxaban	19
Figure 4 : Structure chimique de l'apixaban	22
Figure 5 : Évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK	28
Figure 6 : Prévalences trimestrielles du traitement par molécule d'AOD entre janvier 2012 et septembre 2016	29
Figure 7 : Évolution trimestrielle du nombre de patients débutant un traitement par AOD ou AVK entre janvier 2011 et septembre 2016	30
Figure 8 : Vascularisation artérielle cérébrale (Polygone de Willis)	46
Figure 9 : Prise en charge précoce de l'AVC ischémique	53
Figure 10 : Organisation géographique en Nouvelle-Aquitaine	60
Figure 11 : Répartition des réactifs anti-Xa HNF dans les centres	70
Figure 12 : Répartition mensuelle des demandes télé AVC 2018-2019	75
Figure 13 : Répartition des sites expéditeurs de demandes télé AVC 2018-2019	75
Figure 14 : Répartition des diagnostics télé AVC 2018-2019	76
Figure 15 : Diagramme de flux du traitement des données télé AVC 2018-2019	77
Figure 16 : Relation entre le dabigatran et le temps de thrombine	79
Figure 17 : Modélisation polynomiale de degré 3 (Bordeaux)	82
Figure 18 : Étude épidémiologique des cut-offs (rivaroxaban)	85
Figure 19 : Étude épidémiologique des cut-offs (apixaban)	86
Figure 20 : Bland-Altman anti-Xa rivaroxaban.....	89
Figure 21 : Bland-Altman anti-Xa HNF (rivaroxaban).....	89
Figure 22 : Bland-Altman anti-Xa apixaban	90
Figure 23 : Bland-Altman anti-Xa HNF (apixaban)	91
Figure 24 : Données exploitées pour les centres périphériques	103

Table des tableaux

Tableau 1 : Schémas posologiques du dabigatran.....	16
Tableau 2 : Schémas posologiques du rivaroxaban.....	20
Tableau 3 : Schémas posologiques de l'apixaban.....	23
Tableau 4 : Études prises en compte pour les AMM des AOD	27
Tableau 5 : Concentrations attendues pour les AOD	33
Tableau 6 : Utilisation des tests d'hémostase sous AOD.....	42
Tableau 7 : Contre-indications à la thrombolyse.....	54
Tableau 8 : Définition des catégories de patients	71
Tableau 9 : Données concernant les centres périphériques en Nouvelle-Aquitaine	78
Tableau 10 : Synthèse des modélisations utilisées (CHU de Bordeaux)	81
Tableau 11 : Cut-offs Méthode 1 (Bordeaux)	83
Tableau 12 : Cut-offs Méthode 1 et 2 (Bordeaux)	87
Tableau 13 : Corrélation et cut-offs dans les centres périphériques.....	94
Tableau 14 : Cut-offs pour le réactif Liquid Anti-Xa HemosIL®	96
Tableau 15 : Cut-offs pour le réactif STA-Liquid Anti-Xa®	97
Tableau 16 : Cut-offs en fonction du réactif.....	97

INTRODUCTION

Les premiers traitements anticoagulants datent de la première moitié du XX^{ème} siècle. Les héparines non fractionnées (HNF) ont été les premières sur le marché dès 1939, suivies de près par les antivitamines K (AVK) au début des années 1940. Ces deux classes présentent des inconvénients majeurs. En effet, les HNF sont administrées par voie intraveineuse et nécessitent une surveillance biologique de leur efficacité. Bien qu'administrés par voie orale donc permettant une prise en charge ambulatoire, les AVK nécessitent également une surveillance biologique régulière par le biais de l'International Normalized Ratio (INR). De plus, il existe des polymorphismes génétiques responsables d'une variabilité interindividuelle importante de leur métabolisme et des interactions médicamenteuses ou alimentaires qui peuvent compliquer l'adaptation du traitement.

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) ont constitué un changement majeur au cours des années 80, puisqu'elles ont l'avantage de s'administrer par voie sous-cutanée, de ne pas nécessiter de surveillance biologique dans la majorité des cas et de présenter un risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) plus faible que pour les HNF. Au début des années 2000, c'est au tour de la bivalirudine et du fondaparinux de faire leur apparition sur le marché. La bivalirudine constitue une alternative à l'utilisation des HNF pour les anticoagulations de courte durée dans le cadre des interventions chirurgicales cardiovasculaires.

Mais le vrai tournant est représenté par l'apparition des anticoagulants oraux directs (AOD ou DOAC en anglais), appelés en premier lieu nouveaux anticoagulants oraux (NACO ou NOAC en anglais) : le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont à l'heure actuelle les trois molécules commercialisées en France. Les AOD ont pour principal avantage de pouvoir être administrés selon des schémas posologiques fixes et de ne pas nécessiter de surveillance biologique systématique, ce qui simplifie largement leur utilisation (1,2).

Cependant, il existe des contextes particuliers où la détermination de la concentration plasmatique en AOD est indiquée, par exemple en cas de réalisation d'un geste invasif en urgence afin de connaître le risque hémorragique pour le patient. Or, les dosages spécifiques

de chaque AOD ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires de biologie médicale, ce qui peut poser problème en cas d'urgence.

Dans cette étude, nous nous sommes concentrés sur la problématique de la thrombolyse dans le cadre des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) en Nouvelle-Aquitaine.

Au CHU de Bordeaux, les neurologues sont amenés à effectuer des téléthrombolyse, c'est-à-dire des thrombolyse prescrites à distance, en lien avec les différents Centres Hospitaliers Régionaux (CHR), voire certaines Cliniques accueillant des patients AVC. Lorsque le patient est traité par AOD, en l'absence de données rassurantes sur l'heure de la dernière prise médicamenteuse et/ou d'un dosage spécifique disponible dans le temps imparti, la thrombolyse ne sera pas réalisée en raison du risque hémorragique potentiel.

Les neurologues estiment que cela constitue une réelle perte de chance pour le patient.

L'objectif de ce travail est de déterminer si un patient sous AOD est éligible à la thrombolyse ou non, grâce à un test biologique simple et largement disponible dans les laboratoires des centres périphériques, en s'affranchissant de l'absence de dosage spécifique. Il s'agit de l'activité anti-Xa HNF pour le rivaroxaban et l'apixaban. Concernant le dabigatran, nous avons effectué une étude beaucoup plus succincte, basée sur la réalisation du temps de thrombine.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Généralités sur les AOD

Les AOD sont des traitements anticoagulants agissant sur l'Hémostase au niveau de l'étape de la coagulation. Pour rappel, l'Hémostase correspond à l'ensemble des mécanismes physiologiques qui permettent de prévenir ou d'arrêter un saignement. Elle intervient en cas de brèche vasculaire pour aider à la cicatrisation.

Elle est constituée de trois étapes essentielles :

- L'hémostase primaire, au cours de laquelle on retrouve un temps vasculaire et un temps plaquettaire (adhésion, activation puis agrégation plaquettaire) et qui va conduire à la formation du clou plaquettaire (également appelé « thrombus blanc »).
- La coagulation, faisant intervenir de nombreuses protéines à activité enzymatique selon ce que l'on appelle la « cascade de la coagulation » (Figure 1) et qui aboutit à la formation de fibrine insoluble à partir du fibrinogène, permettant de consolider le thrombus blanc (formation du « thrombus rouge »).
- La fibrinolyse, qui permet de détruire le caillot formé et d'empêcher une coagulation excessive et non localisée.

L'Hémostase physiologique est un équilibre fragile entre les processus pro coagulants et anticoagulants, permettant ainsi d'éviter les évènements hémorragiques ou à l'inverse les évènements thrombotiques.

Les AOD, comme leur nom l'indique, ont la particularité d'inhiber directement un facteur de la coagulation, contrairement à d'autres anticoagulants comme les héparines qui agissent de façon indirecte via l'antithrombine (Figure 1).

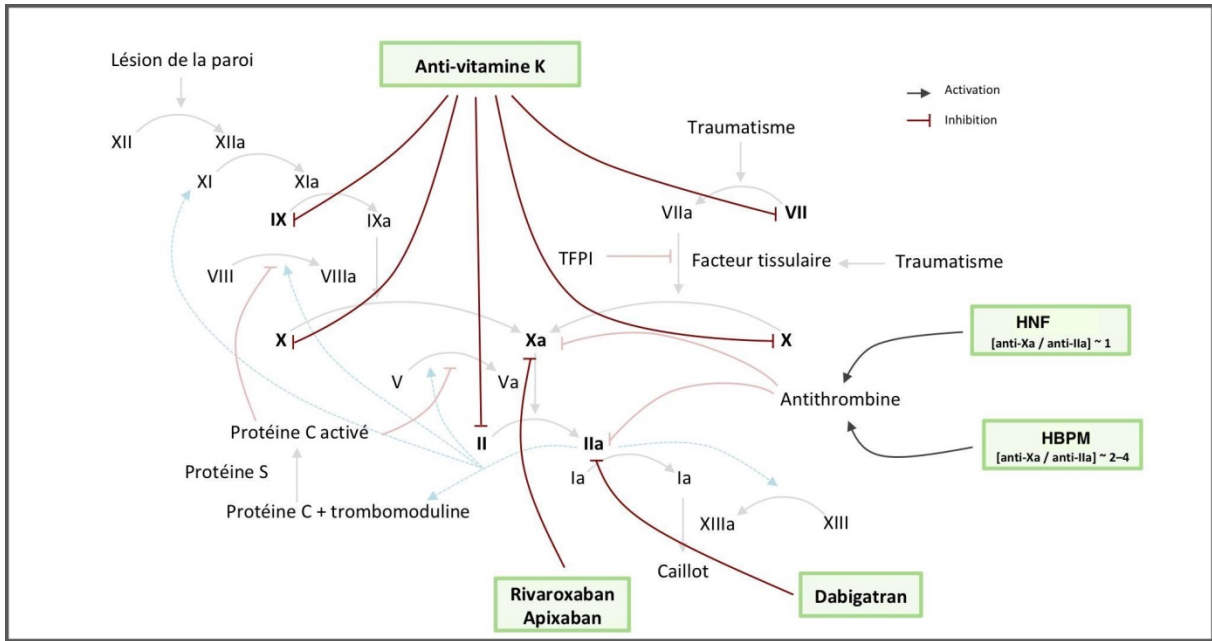


Figure 1 : Cibles pharmacologiques des principaux anticoagulants

Modifié d'après le Site du Collège National de Pharmacologie Médicale (3).

A. Pharmacologie et pharmacocinétique des AOD

1. Inhibiteur de la thrombine

a) Dabigatran

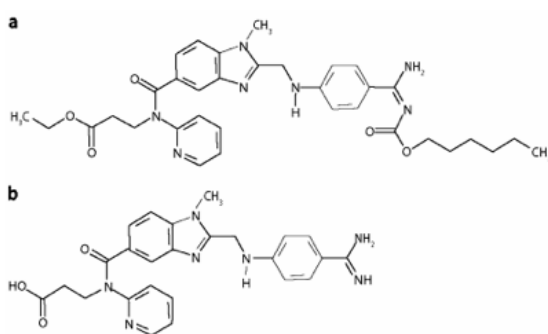


Figure 2 : Structure chimique du dabigatran etexilate (a) et du dabigatran (b)

Source : Stangier et al (4)

Le dabigatran est un inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine. Il est commercialisé en France depuis 2008 sous le nom de spécialité Pradaxa®, disponible sous forme de gélules dosées à 75, 110 ou 150 mg (5).

Le dabigatran vient se fixer directement au niveau d'un site connu de la thrombine, avec lequel il peut interagir via des groupes fonctionnels basiques (6).

La thrombine inhibée par le dabigatran n'est plus capable de transformer le fibrinogène en fibrine, ce qui va empêcher la formation du caillot. Le dabigatran a montré in vitro qu'il est capable d'inhiber à la fois la thrombine libre et la thrombine liée au niveau du caillot (7).

En France, le dabigatran possède l'AMM pour les indications suivantes (5) :

Gélules de 75 et 110 mg :

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

Gélules de 110 et 150 mg :

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II) ; diabète ; hypertension artérielle.
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte.

Les différents schémas posologiques en fonction des indications sont présentés dans le Tableau 1.

	Prévention AVC et ES si FANV	Traitement et prévention des récurrences de TVP/EP	Prévention des ETEV en cas de chirurgie programmée PTH/PTG
Sujets sans adaptation de dose nécessaire	<ul style="list-style-type: none"> • 150 mg x2/j 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulation parentérale pendant \geq 5j • Puis 150 mg x2/j 	<ul style="list-style-type: none"> • 110 mg 1x/j 1-4h en post-op le 1^{er} jour • Puis 220 mg x1/j • Pendant 28-35j (PTH) ou 10j (PTG)
Sujets nécessitant une adaptation de dose	<ul style="list-style-type: none"> • 110 mg x2/j si âge \geq80 ans ou traitement par vérapamil • À discuter si âge \geq75 ans, IR modérée, gastrite, oesophagite, RGO, risque de saignement augmenté 		<ul style="list-style-type: none"> • 75 mg x1/j puis 150 mg x1/j si âge \geq75 ans, IR modérée, traitement par vérapamil/amiodarone/quinidine • Envisager 75 mg x1/j si IR modérée + traitement par vérapamil

IR (insuffisance rénale) modérée : clairance de la créatinine 30-49 mL/min, IR sévère : clairance de la créatinine 15-29 mL/min. RGO : reflux gastro-œsophagien. Post-op : post-opératoire.

Tableau 1 : Schémas posologiques du dabigatran

Source : e-Vidal (5)

Le métabolisme du dabigatran a été étudié chez des sujets sains.

Sa biodisponibilité par voie orale est faible : environ 6%, jusqu'à 7,2% si l'on prend en compte les conjugués glucuronides actifs. Le pic de concentration après administration orale de la molécule est atteint après 1,5h. Sa liaison aux protéines plasmatiques est plutôt faible, environ 35%, et ne semble pas dépendre de la concentration plasmatique en dabigatran. Son volume de distribution est de 69 à 90 L, il s'agit d'une distribution tissulaire modérée. Concernant sa métabolisation, il est administré par voie orale sous forme d'une prodrogue, le dabigatran etexilate, qui est ensuite hydrolysée en dabigatran grâce à l'action d'une estérase. On retrouve également des dérivés glucuronides actifs au niveau pharmacologique (représentant environ 20% du dabigatran plasmatique), ainsi que d'autres métabolites en quantités très faibles. Le dabigatran n'est quasiment pas métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP450), ce qui limite grandement les risques d'interactions avec les médicaments métabolisés par ces enzymes (8). En revanche, le dabigatran etexilate est un substrat de la protéine d'efflux glycoprotéine P (ceci concerne uniquement la prodrogue au moment de la phase d'absorption et non pas la molécule de dabigatran en elle-même). Par conséquent, l'administration concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (par exemple : amiodarone, vérapamil, quinidine) est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de dabigatran (9). Selon l'indication et l'état de la fonction rénale, la dose de

dabigatran administrée peut être diminuée voire contre-indiquée en cas de co-administration avec certains inhibiteurs de la glycoprotéine P (5).

L'élimination se fait majoritairement sous forme inchangée par voie rénale (environ 80%).

La demi-vie terminale moyenne après administration par voie orale est de 8,8h (8).

Cependant, la fonction rénale ayant tendance à décliner avec l'âge, la demi-vie chez les sujets de plus de 65 ans sera plutôt comprise entre 12 et 14h (10).

Chez les patients possédant une insuffisance rénale sévère la demi-vie double jusqu'à 28h, le dabigatran est donc contre-indiqué chez ces patients (5). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée, il est recommandé de diminuer les doses (11).

Le profil pharmacocinétique ne semble pas influencé en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) : chez ces patients, il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose administrée (12).

b) Antidote

Le dabigatran est à ce jour le seul AOD à posséder un antidote commercialisé. Il s'agit de l'idarucizumab, un fragment d'anticorps monoclonal humanisé, commercialisé en France sous le nom de Praxbind® depuis 2016. Il permet la formation d'un complexe stable avec le dabigatran, neutralisant totalement son effet anticoagulant.

Il est indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise (13):

- Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes.
- En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou de saignements incontrôlés.

La posologie recommandée est de 5 g administrés en 2 bolus de 50 mL (2,5 g/50mL).

L'idarucizumab se lie au dabigatran avec une affinité environ 350 fois plus importante que celle de la thrombine pour le dabigatran (14). Le pic d'exposition à l'antidote est atteint très vite, et l'élimination se fait également rapidement (15).

La capacité de l'idarucizumab à réverser le dabigatran (c'est-à-dire à inhiber son effet anticoagulant) a été évaluée à travers l'étude REVERSE-AD, d'abord grâce à 90 premiers

patients (16), puis à travers une cohorte entière de 503 patients (17). La cohorte comprenait deux groupes :

- Un premier groupe dans lequel étaient inclus des patients ayant un saignement incontrôlé qui nécessitait une réversion.
- Un deuxième groupe correspondant à des patients pour lesquels une chirurgie ou une procédure invasive urgente requérant une hémostase normale était nécessaire.

Le taux de réversion complète (défini par un temps de thrombine dilué et un test de coagulation à l'écarine normaux) s'est révélé excellent, supérieur à 98%.

Même si l'idarucizumab n'a pas entraîné de génération de thrombine chez les volontaires sains (15), on a néanmoins pu mettre en évidence des événements thrombotiques chez certains patients de l'essai REVERSE-AD.

D'autre part, chez certains patients, on a observé un allongement des temps de coagulation dans les 12 à 24h suivant l'administration de l'idarucizumab : ceci pourrait être dû au relargage de dabigatran depuis le secteur extravasculaire vers le secteur vasculaire. Pour ces patients, s'ils présentent un saignement, une seconde dose d'idarucizumab peut être envisagée (17).

2. Inhibiteurs du facteur Xa : rivaroxaban et apixaban

Les « xabans » sont des inhibiteurs directs du facteur Xa à la fois puissants, compétitifs et réversibles. Ce sont de petites molécules, capables de se lier au site actif du facteur Xa, l'empêchant ainsi d'activer la thrombine via le complexe prothrombinique, et d'aboutir à la formation du caillot. L'apixaban et le rivaroxaban peuvent inhiber le facteur Xa libre, mais également le facteur Xa lié au complexe prothrombinique (18,19).

Le rivaroxaban a été le premier à être approuvé ; il a obtenu l'AMM européenne en 2008, suivi par l'apixaban en 2011 (20). L'edoxaban (nom de spécialité Lixiana®/Roteas®) a obtenu son AMM européenne en juin 2015 (21). Bien qu'il soit utilisé dans plusieurs pays d'Europe pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV, ainsi que pour le traitement et la prévention des récurrences de la TVP et de l'EP,

l'edoxaban n'est à ce jour pas commercialisé en France (car il n'existe pas de prix de remboursement fixé par la Sécurité Sociale).

Le betrixaban (nom de spécialité Bevyxxa®/Dexxience®) a été approuvé aux États-Unis en 2017 par la Food and Drug Administration (FDA) pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes hospitalisés pour une pathologie aiguë (22). En juillet 2018, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a renouvelé l'avis négatif déjà prononcé en mars 2018 pour l'AMM du betrixaban (23).

Nous nous concentrerons ici sur le rivaroxaban et l'apixaban, seuls AOD à activité anti-Xa commercialisés et utilisés en France à ce jour.

a) Rivaroxaban

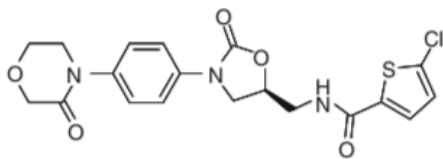


Figure 3 : Structure chimique du rivaroxaban

Source : Roehrig et al (24)

Le rivaroxaban est commercialisé en France sous le nom de spécialité Xarelto® depuis 2009. Il existe sous forme de comprimés dosés à 10 mg, 15 mg et 20 mg. Il existe également un « kit d'initiation » constitué de comprimés à 15 mg et de comprimés à 20 mg, adapté au démarrage du traitement dans l'indication de la TVP/EP.

En France, le rivaroxaban possède l'AMM pour les indications suivantes (25–27):

Comprimé à 10 mg :

- Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (PTH ou PTG).

- Traitement des TVP et des EP, et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (attention, non recommandé pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

Comprimés à 15 mg et 20 mg :

- Prévention des AVC et des ES chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive ; hypertension artérielle ; âge ≥ 75 ans ; diabète ; antécédent d'AVC ou d'AIT.
- Traitement des TVP et des EP, et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (attention, non recommandé pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

Les différents schémas posologiques en fonction des indications sont présentés dans le Tableau 2.

	Prévention AVC et ES si FANV	Traitement et prévention des récurrences de TVP/EP	Prévention des ETEV en cas de chirurgie programmée PTH/PTG
Sujets sans adaptation de dose nécessaire	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg x1/j 	<ul style="list-style-type: none"> • 15 mg x2/j pendant 3 semaines • Puis 20 mg x1/j • Au bout de 6 mois si prévention prolongée indiquée: 10 mg x1/j ou 20 mg x1/j selon le risque de récurrence 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg 1x/j • 6-10h en post-op (si hémostasie OK) • Pendant 5 semaines (PTH) ou 2 semaines (PTG)
Sujets nécessitant une adaptation de dose	<ul style="list-style-type: none"> • Si IR modérée ou sévère: 15 mg x1/j 	<ul style="list-style-type: none"> • Si IR modérée ou sévère: 15 mg x2/j puis 15 mg x1/j si risque saignement > risque récurrence 	

IR modérée : clairance de la créatinine 30-49 mL/min, IR sévère : clairance de créatinine 15-29 mL/min. Post-op : post-opératoire.

Tableau 2 : Schémas posologiques du rivaroxaban

Source : e-Vidal (25–27)

Le rivaroxaban possède une très bonne absorption par voie orale, supérieure à 80%. Cependant, pour les dosages à 15 et 20 mg, les comprimés doivent être pris au cours du repas afin de conserver leur excellente biodisponibilité (28). La concentration maximale est atteinte entre 2 et 4h après la prise par voie orale selon les études (29,30). La liaison aux protéines plasmatiques du rivaroxaban a été évaluée in vitro à 95% (31). Le volume de distribution est de 50 à 70 L selon les sources (26,32), l'affinité du rivaroxaban pour les tissus périphériques reste donc modérée.

Le métabolisme du rivaroxaban passe à la fois par des enzymes du CYP450 (CYP3A4/5 et CYP2J2), responsables de l'oxydation de la fraction morpholinone du rivaroxaban, ainsi que par des systèmes indépendants du CYP450, qui permettent l'hydrolyse des fonctions amides de la molécule (26,33). Le rivaroxaban a été défini comme un substrat des protéines de transport glycoprotéine P et BCRP (34,35). Ainsi, l'exposition au rivaroxaban est augmentée de façon significative en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants agissant à la fois sur le CYP3A4, la glycoprotéine P et la protéine BCRP tels que le kétoconazole ou le ritonavir (36). Par conséquent, l'utilisation du rivaroxaban en association avec ce type de médicaments n'est pas recommandée. De même, les inducteurs puissants du CYP3A4 comme la rifampicine ne doivent de préférence pas être administrés avec le rivaroxaban, car ils peuvent diminuer significativement sa concentration plasmatique (26).

L'élimination du rivaroxaban est mixte : 66% par voie rénale (dont 36% sous forme inchangée) et 28% par voie fécale (dont 21% sous forme inchangée). On peut donc considérer qu'environ la moitié du rivaroxaban administré par voie orale sera métabolisée, tandis que l'autre moitié sera excrétée sous forme inchangée (37).

Sa demi-vie terminale est d'environ 6 à 9h chez les sujets sains jeunes (30). Cependant, une étude comprenant, entre autres, des sujets sains âgés de plus de 75 ans, a retrouvé une demi-vie de 11 à 12h (38).

Chez les sujets insuffisants rénaux, une diminution de la clairance rénale du rivaroxaban a été montrée, et une augmentation de son aire sous la courbe plasmatique de l'ordre de 44%, 52% et 64% respectivement en cas d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère (39). Il n'existe pas de données chez des patients possédant une clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min, le rivaroxaban n'est donc pas recommandé dans ces cas. La très forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques ne laisse pas présager une bonne efficacité en cas de dialyse.

Les modalités d'adaptation posologique chez les sujets insuffisants rénaux sont résumées dans le Tableau 2 présenté précédemment.

Chez les sujets porteurs d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), la pharmacocinétique du rivaroxaban reste peu impactée. Cependant, chez les sujets porteur d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), l'aire sous la courbe est augmentée de 2,3 fois et la concentration maximale de 1,3 fois (40). Le rivaroxaban est donc contre-indiqué chez les patients Child-Pugh B et C, ainsi que pour tous les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie ou un risque de saignement significatif au niveau clinique (26).

b) Apixaban

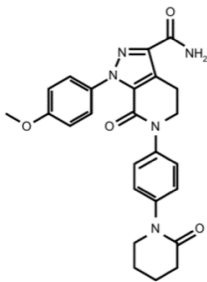


Figure 4 : Structure chimique de l'apixaban

Source : Byon et al (41)

L'apixaban est commercialisé en France sous le nom de spécialité Eliquis® depuis 2012.

Il existe sous forme de comprimés dosés à 2,5 mg ou 5 mg.

En France, l'apixaban possède l'AMM pour les indications suivantes (42):

Comprimé à 2,5 mg :

- Prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG.

Comprimés à 2,5 mg et à 5 mg :

- Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'AIT ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II).
- Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte (attention, non recommandé pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

Les différents schémas posologiques en fonction des indications sont présentés dans le Tableau 3.

	Prévention AVC et ES si FANV	Traitement et prévention des récurrences de TVP/EP	Prévention des ETEV en cas de chirurgie programmée PTH/PTG
Sujets sans adaptation de dose nécessaire	<ul style="list-style-type: none"> • 5 mg x2/j 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg x2/j pendant 7 jours • Puis 5 mg x2/j • Au bout de 6 mois si prévention prolongée indiquée: 2,5 mg x2/j 	<ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mg 2x/j • 12-24h en post-op • Pendant 32-38j (PTH) ou 10-14j (PTG)
Sujets nécessitant une adaptation de dose	<ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mg x2/j - si au moins 2 critères: âge \geq 80 ans, poids <60 kg, créatinine sérique \geq1,5 mg/dL - si IR sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • Si IR sévère: utiliser avec précaution 	

IR modérée : clairance de la créatinine 30-49 mL/min, IR sévère : clairance de la créatinine 15-29 mL/min. Post-op : post-opératoire.

Tableau 3 : Schémas posologiques de l'apixaban

Source : e-Vidal (42)

L'apixaban possède une biodisponibilité par voie orale légèrement inférieure à 50%, qui n'est a priori pas influencée par la prise au cours d'un repas (43–45). La concentration maximale est atteinte au bout de 3 à 4h (46). Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 87% (47). Le volume de distribution correspond à 21 L environ (42).

Concernant sa métabolisation, on a mis en évidence une déméthylation et une hydroxylation suivies d'une sulfatation de la molécule d'apixaban (44). Ce métabolisme passe essentiellement par la voie du CYP3A4/5, mais peut également mettre en jeu d'autres enzymes du CYP450 minoritaires (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2J2). L'apixaban est également un substrat des protéines d'efflux glycoprotéine P et BCRP (48). Cependant, il ne semble pas provoquer d'induction ou d'inhibition des enzymes du CYP450, ni modifier le transport des substrats de la glycoprotéine P (49). En revanche, les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ces systèmes sont susceptibles de modifier sa pharmacocinétique. Ainsi, la concentration plasmatique maximale de l'apixaban ainsi que son aire sous la courbe ont été étudiées en cas d'administration concomitante avec différentes molécules. A titre d'exemple, en présence de kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P), elles sont augmentées de plus de 1,5 fois (50). A l'inverse, pour la rifampicine (puissant inducteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P), elles sont diminuées de plus de 40% (43). Les recommandations concernant l'administration de l'apixaban avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P varient selon la puissance de l'inhibiteur/inducteur et selon l'indication thérapeutique, voire selon les pays. En France, l'administration de l'apixaban avec les inhibiteurs puissants n'est pas recommandée. Pour les inducteurs puissants, l'apixaban peut être utilisé avec précaution, sauf dans l'indication du traitement de la TVP ou de l'EP où cela reste non recommandé (42).

L'élimination de l'apixaban est mixte : après administration de 20 mg d'apixaban, on retrouve 56% de la dose dans les selles, contre 24,5% dans les urines. L'apixaban sous forme inchangée est la principale molécule éliminée (60,7% dans les selles et 87,7% dans les urines) (44). La demi-vie de l'apixaban est évaluée à 12h (44).

Étant donnée la faible part de l'élimination rénale dans le métabolisme de l'apixaban, on s'attend à ne pas retrouver d'impact majeur pour les patients insuffisants rénaux. En effet, pour un patient possédant une clairance de la créatinine évaluée à 15 mL/min, on retrouve une augmentation modérée de l'aire sous la courbe de 44% (51). Les modalités d'utilisation en cas d'insuffisance rénale sont résumées dans le Tableau 3 présenté précédemment. En cas de clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min ou de dialyse, l'apixaban n'est pas recommandé (42). Il a été montré que l'hémodialyse possède un impact limité sur la clairance de l'apixaban (52).

L'insuffisance hépatique légère et modérée (Child-Pugh A et B) n'affecte pas significativement la pharmacocinétique de l'apixaban (53). Il n'y a donc pas d'ajustement de dose nécessaire pour les patients concernés, mais il doit être utilisé avec précaution. L'apixaban n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), et contre-indiqué si l'atteinte hépatique est associée à une coagulopathie ou un risque de saignement significatif au niveau clinique (42).

c) Antidotes des « xabans »

- **Andexanet alfa**

L'andexanet alfa est une protéine recombinante qui agit comme un leurre. En effet, sa structure ressemble à celle du facteur Xa, mais il est incapable de se lier au complexe prothrombinique et il ne possède pas d'activité protéase. Il se lie aux inhibiteurs directs du facteur Xa tels que le rivaroxaban ou l'apixaban, mais également aux HBPM. L'andexanet alfa est capable de diminuer le TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire), qui en temps normal empêche la formation excessive du caillot. Ceci pourrait donc être responsable d'effets indésirables thrombotiques (54).

Concernant ses propriétés pharmacocinétiques, elles ont été étudiées en présence d'apixaban. L'andexanet alfa diminue la concentration plasmatique d'apixaban libre dans les 2 minutes qui suivent l'administration de l'antidote, mais on observe en parallèle une augmentation de la concentration plasmatique totale en apixaban (comprenant à la fois l'apixaban libre et l'apixaban lié à l'andexanet alfa). En effet, dans le compartiment plasmatique, l'andexanet alfa se lie à l'apixaban libre avec une très grande affinité. Ceci entraîne probablement une redistribution de l'apixaban du compartiment extravasculaire vers le compartiment plasmatique où il continue à se lier à l'andexanet alfa, ce qui augmente la concentration plasmatique totale en apixaban.

Après la fin de l'administration de l'andexanet alfa, celui-ci s'élimine progressivement, et la concentration en apixaban libre ainsi que l'activité anti-Xa remontent en 1 à 2,5h (schéma bolus seul) ou 3,3 à 4,3h (schéma bolus puis perfusion). La demi-vie d'élimination de l'andexanet alfa est de 4,5 à 7,5h environ (55).

Une étude réalisée en double aveugle (ANNEXA-A et ANNEXA-R) a permis d'étudier l'andexanet alfa in vivo. Elle a montré une bonne efficacité de l'antidote (diminution de l'activité anti-Xa de 94% pour l'apixaban et de 92% pour le rivaroxaban). Il n'a pas été observé d'évènements thrombotiques majeurs (56).

L'étude ANNEXA-4 a permis d'étudier l'efficacité de l'andexanet alfa chez des patients présentant un saignement aigu majeur survenu dans les 18h après une prise de rivaroxaban ou d'apixaban (quelle que soit la dose). Les patients ont reçu un bolus suivi d'une perfusion de 2h d'andexanet alfa, la dose administrée variant selon la molécule anticoagulante à antagoniser et le délai depuis la dernière administration. L'activité anti-Xa a diminué de 92% dans les deux groupes rivaroxaban et apixaban après administration de l'andexanet alfa. En revanche, 10% des patients inclus dans cette étude ont présenté des manifestations thrombotiques dans les 30 jours qui ont suivi l'administration de l'andexanet alfa. Le taux de mortalité dans les 30 jours est de 14% (pour plus de 70% des patients, il s'agissait de causes cardiovasculaires). Ces proportions peuvent sembler alarmantes, cependant ceci est à interpréter en tenant compte du fait que les patients inclus dans l'étude ANNEXA-4 présentaient un certain nombre de facteurs de risque (âge avancé, pathologies cardiovasculaires, reprise de l'anticoagulation retardée ou non effectuée) (57).

L'andexanet alfa a été approuvé par la FDA en mars 2018 sous le nom d'Andexxa® dans l'indication de l'hémorragie menaçant le pronostic vital ou incontrôlée pour les patients traités par rivaroxaban ou apixaban (58), puis dans la même indication il a obtenu une AMM Européenne conditionnelle en avril 2019, sous le nom d'Ondexxya® (59). L'andexanet alfa n'est pas encore commercialisé en France.

- **Ciraparantag**

Le ciraparantag, ou aripazine, est une petite molécule cationique en cours de développement. Son mécanisme d'action exact n'a pas encore été élucidé, mais elle serait capable de se lier à différentes molécules (HNF, HBPM, fondaparinux, dabigatran, anti-Xa directs) par des liaisons non covalentes (interactions charge-charge et liaisons hydrogènes) afin de neutraliser leurs effets (60).

B. Situation des AOD sur le marché des anticoagulants en France

En vue de l'obtention de leur AMM dans les différentes indications, les trois AOD ont montré au minimum une non-infériorité de leur efficacité par rapport à la warfarine (AVK) ou à l'énoxaparine (HBPM).

Les principales études sont résumées dans le Tableau 4.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Indication dans la FANV	<ul style="list-style-type: none"> • Etude RE-LY (dabigatran vs warfarine) • Non-infériorité en termes d'efficacité (dosage à 110mg x2/j) • Supériorité en termes d'efficacité (dosage à 150 mg x2/j) 	<ul style="list-style-type: none"> • Etude ROCKET AF (rivaroxaban vs warfarine) • Non-infériorité en termes d'efficacité 	<ul style="list-style-type: none"> • Etude ARISTOTLE (apixaban vs warfarine) • Supériorité en termes d'efficacité, d'hémorragies majeures et de mortalité toutes causes
Indication dans le traitement et la prévention des récurrences de TVP/EP	<ul style="list-style-type: none"> • Etudes RECOVER et RECOVER II (indication non remboursable) 	<ul style="list-style-type: none"> • Etude EINSTEIN-DVT (rivaroxaban vs enoxaparine/AVK) pour le TTT des TVP: non-infériorité en termes d'efficacité • Etude EINSTEIN-PE (rivaroxaban vs enoxaparine/AVK) pour le TTT des EP: non-infériorité en termes d'efficacité • Etude EINSTEIN-EXTENSION (rivaroxaban vs placebo) pour la prévention des récurrences d'EP/TVP: supériorité en termes d'efficacité 	<ul style="list-style-type: none"> • Etude AMPLIFY (apixaban vs enoxaparine/AVK): non-infériorité en termes d'efficacité • Etude AMPLIFY-EXT (apixaban vs placebo): supériorité en termes d'efficacité
Indication dans la prévention des ETEV en cas de chirurgie programmée PTH/PTG	<ul style="list-style-type: none"> • Etudes RE-MODEL pour la PTG et RE-NOVATE pour la PTH (dabigatran vs enoxaparine): non-infériorité en termes d'efficacité 	<ul style="list-style-type: none"> • Etudes RECORD 1 pour la PTH et RECORD 3 pour la PTG (rivaroxaban vs enoxaparine): supériorité en termes d'efficacité 	<ul style="list-style-type: none"> • Etudes ADVANCE-2 pour la PTG et ADVANCE-3 pour la PTH (apixaban vs enoxaparine): supériorité en termes d'efficacité

TTT : traitement.

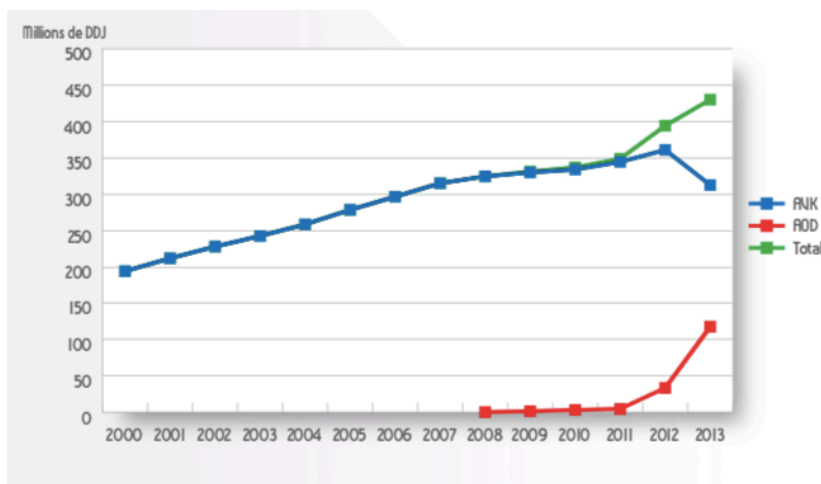
Tableau 4 : Études prises en compte pour les AMM des AOD

Source : HAS (61)

Il n'est pas surprenant de constater que les AOD prennent de plus en plus de place sur le marché des anticoagulants oraux, remplaçant progressivement les AVK. En effet, comme nous l'avons déjà évoqué, ils présentent de nombreux avantages (posologies fixes, absence de surveillance biologique systématique).

Selon le rapport 2014 de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) portant sur l'état des lieux des anticoagulants en France (20), les ventes d'anticoagulants oraux ont doublé entre 2000 et 2012 (Voir Figure 5).

En 2012, la vente d'AVK commence à diminuer tandis que les ventes d'AOD augmentent de façon fulgurante, ce qui peut être rattaché à l'extension de l'indication des AOD dans la FANV cette année-là.



DDJ : dose définie journalière.

Figure 5 : Évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK

Source : Données ANSM (20)

Par ailleurs, les patients traités par AVK semblent plus âgés que ceux traités par AOD (proportion de patients ≥ 80 ans de 41,0% pour les AVK contre 30,3% pour les AOD). Les hypothèses formulées par l'ANSM sont que les patients bien équilibrés sous AVK ont tendance à conserver leur traitement, alors que pour les introductions de traitement les AOD sont de plus en plus utilisés ; et que les AOD sont indiqués dans la prévention du risque thrombotique en post-chirurgie orthopédique, ce qui peut concerner des patients plus jeunes.

Les dernières données officielles publiées vont jusqu'à la fin de l'année 2016 (61).

Entre 2012 et 2016, la prévalence d'utilisation des AVK continue à baisser (-10% environ depuis fin 2014), alors que celle des AOD va toujours en augmentant (environ +160% depuis fin 2014, +360% si l'on considère depuis fin 2012).

Au troisième trimestre 2016, plus de 500 000 patients sont traités par AOD en France, et la répartition de la prévalence des différents AOD est la suivante : 52% pour le rivaroxaban, 32% pour l'apixaban, 16% pour le dabigatran. Globalement, la prévalence du dabigatran est en diminution depuis fin 2013 et celle des deux autres AOD commercialisés est en augmentation, comme on peut le voir sur la Figure 6.

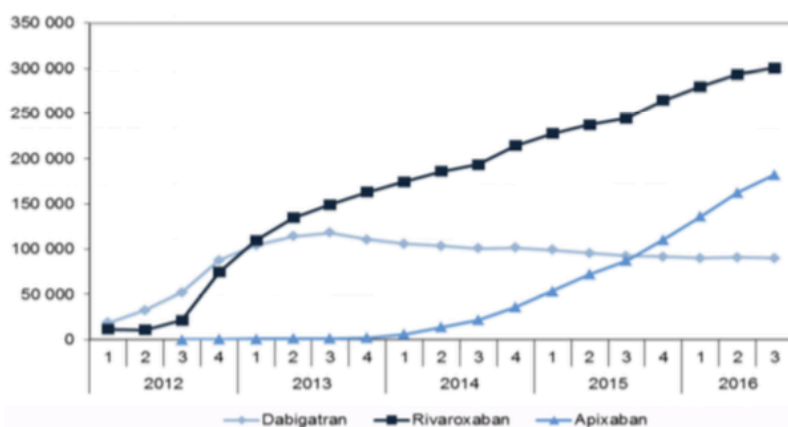


Figure 6 : Prévalences trimestrielles du traitement par molécule d'AOD entre janvier 2012 et septembre 2016

Source : Données inter-régime, DCIR (61)

La Figure 7 nous apprend que les AOD sont plus fréquemment prescrits en première intention que les AVK depuis le dernier trimestre de 2014, malgré le fait que les recommandations plaçant la prescription des AOD en première intention dans l'indication de la FANV ne datent que de 2018 (auparavant indiqués en deuxième intention après les AVK). En effet, selon la fiche de Bon Usage du Médicament publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en juin 2018 (62), les AOD peuvent être utilisés en première intention dans la FANV, au même titre que les AVK. Le choix d'un AVK ou d'un AOD est fait au « cas par cas », en tenant compte de facteurs propres au patient tels que : le risque hémorragique, l'âge et le

poids, la fonction rénale, la qualité prévisible de l'observance, la capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation pour les AVK et enfin la préférence du patient après une information adaptée.

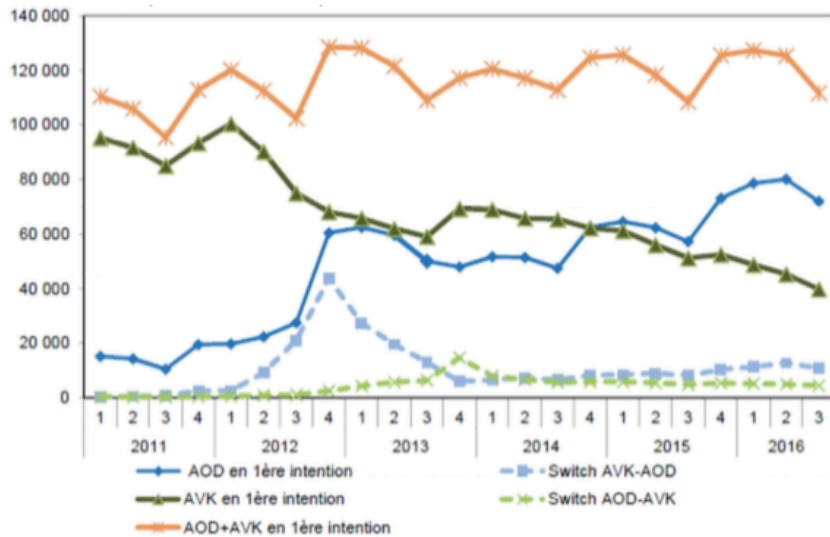


Figure 7 : Évolution trimestrielle du nombre de patients débutant un traitement par AOD ou AVK entre janvier 2011 et septembre 2016

Source : Données inter-régimes, SNIIRAM

Le manque de données officielles depuis 2016 ne nous permet pas d'évaluer les tendances récentes concernant les prescriptions d'AOD. Cependant, si l'on se base sur les données que nous avons pu observer au CHU de Bordeaux au cours de notre étude, il semble qu'en termes de prescription de dosages spécifiques des AOD, ce soit l'apixaban qui devance le rivaroxaban, puis en dernière position arrive le dabigatran.

Ces données restent cependant à l'échelle locale et peuvent être soumises à un biais de recrutement des patients hospitalisés au CHU de Bordeaux. De plus, le traitement anticoagulant n'est pas toujours renseigné sur les bons de prescription d'examen biologiques.

C. AOD et tests d'hémostase

La principale caractéristique mise en avant au moment de l'apparition des AOD sur le marché fut l'absence de nécessité de monitoring pharmacologique ; argument justifié par leur pharmacocinétique relativement prédictible, expliquant qu'il existe des doses fixes recommandées. Ceci leur donne un avantage considérable par rapport aux AVK, pour lesquels la surveillance de l'équilibre du traitement par INR peut s'avérer très contraignante pour le patient. Ils ont donc été commercialisés sans test biologique spécifique associé.

Cependant, il existe un certain nombre de situations où la détermination de l'activité anticoagulante des AOD peut être justifiée (63–65):

- Lorsqu'une intervention chirurgicale ou une procédure invasive est urgente, et que la dernière prise d'AOD est située dans les dernières 24h (ou suspectée, lorsque le patient n'est pas interrogeable), afin d'évaluer le risque hémorragique. Ce délai de 24h peut être étendu, en cas d'insuffisance rénale notamment.
- Avant d'effectuer une fibrinolyse (thrombolyse) dans le cadre des AVC ischémiques. Cette situation précise sera revue en détail lors de notre travail.
- En cas de suspicion de surdosage : soit lors d'une intoxication médicamenteuse (volontaire ou non), soit lorsqu'un patient traité par AOD présente des saignements, afin de déterminer l'imputabilité de l'AOD dans la symptomatologie hémorragique. En cas d'hémorragie majeure menaçant le pronostic vital (tel qu'un saignement intracrânien), on pourra ainsi juger de la pertinence ou non d'antagoniser l'anticoagulant. Concernant le dabigatran, la mesure de l'activité anticoagulante anti-IIa permettra surtout d'évaluer l'efficacité de la réversion en cas d'administration d'idarucizumab.
- En cas d'évènement thrombotique sous AOD, pour déterminer s'il s'agit d'une inefficacité d'anticoagulation.

- Chez les patients ayant un poids corporel extrême (poids <50 kg ou poids >120 kg), non inclus dans les études de phase III des essais cliniques.
- En cas de facteurs de risque particuliers tels que : âge, insuffisance rénale et/ou hépatique, traitement concomitant par des médicaments induisant des interactions médicamenteuses avec les AOD.
- En cas de forte suspicion de non-observance du traitement.

Certains auteurs préconisent d'effectuer un dosage pour évaluer le niveau d'anticoagulation chronique après instauration d'un traitement par AOD, une fois l'état d'équilibre atteint (64). Cette indication reste discutable, puisqu'elle va à l'encontre des conditions initiales de prescription des AOD. De plus, aucune concentration thérapeutique cible n'a été établie, à la différence de l'INR pour les AVK. En effet, il n'existe à l'heure actuelle aucune corrélation entre les tests d'hémostase et la réponse clinique au traitement par AOD.

Récemment, une étude a proposé pour le dabigatran un intervalle d'aire sous la courbe « efficace » chez les patients atteints de FANV, de 1,70 à 2,26 mg*h/L (66). Cependant, la mesure d'une aire sous la courbe nécessite des prélèvements répétés et une analyse pharmacocinétique poussée peu réalisable en routine.

Les cliniciens sont souvent demandeurs d'une interprétation concernant les dosages spécifiques des AOD. En l'absence de zone thérapeutique cible, il est possible de répondre en termes de concentrations attendues, en se basant sur les études effectuées sur un grand nombre de patients. On distingue les concentrations attendues au pic (c'est-à-dire 2 à 4h environ après la prise du médicament) et les concentrations attendues en résiduel (soit avant la prochaine prise du médicament, 12 ou 24h après la dernière prise selon le schéma posologique de l'AOD concerné).

Le Tableau 5 résume les concentrations attendues en fonction des molécules, du schéma posologique et de l'indication (seuls les schémas posologiques et les indications pour lesquels on retrouve des concentrations attendues dans la littérature sont représentés).

Dabigatran	150 mg*2/j FANV		110 mg*2/j FANV		150 mg*2/j TVP/EP	
	Pic (2h après la prise)	Résiduel (12h après la prise)	Pic (2h après la prise)	Résiduel (12h après la prise)	Pic (2h après la prise)	Résiduel (12h après la prise)
	175 [74–383]	91 [40–215]	126 [52–275]	64,7 [28–155]	175 [117-275]	60 [39-95]
Rivaroxaban	20 mg*1/j FANV		15 mg*1/j FANV		20 mg*1/j TVP/EP	
	Pic (2-4h après la prise)	Résiduel (24h après la prise)	Pic (2 à 4h après la prise)	Résiduel (24h après la prise)	Pic (2 à 4h après la prise)	Résiduel (24h après la prise)
	249 [184–343]	44 [12–137]	229 [178–313]	57 [18–136]	270 [189-419]	26 [6-87]
Apixaban	5 mg *2/j FANV		2,5 mg*2/j FANV		5 mg*2/j TVP/EP	
	Pic (2 à 4h après la prise)	Résiduel (12h après la prise)	Pic (2 à 4h après la prise)	Résiduel (12h après la prise)	Pic (2 à 4h après la prise)	Résiduel (12h après la prise)
	171 [91–321]	103 [41–230]	123 [69–221]	79 [34–162]	132 [59-302]	63 [22-177]

Tableau 5 : Concentrations attendues pour les AOD

Source : (41,67–69)

La méthode de référence permettant le dosage des AOD est une méthode chromatographique en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Cependant il s'agit d'une technique spécialisée, chronophage et coûteuse, disponible uniquement dans certains laboratoires de pharmacologie ; donc non réalisable en routine. Parmi les tests d'hémostase effectués dans les laboratoires de routine, nombreux sont ceux qui sont perturbés en présence d'un AOD.

1. Dabigatran

- **Temps de thrombine (TT)**

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

Le TT est très sensible à la présence de dabigatran. Il est non mesurable (« incoagulable ») pour des concentrations très basses de médicament (parfois inférieures à 25 ng/mL en fonction du type de réactif utilisé), soit en dessous du seuil de quantification de la plupart des laboratoires) (70). Étant donnée sa très grande sensibilité au dabigatran, le TT ne peut pas être utilisé pour la quantification de l'activité anticoagulante mais permet d'exclure avec certitude des taux plasmatiques significatifs.

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

A noter aussi que le TT a été dé remboursé par la Sécurité Sociale depuis l'actualisation de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) du 11 juillet 2013.

- **Temps de thrombine dilué (dTT)**

Le principe est le même que pour le temps de thrombine standard, mais la dilution de l'échantillon en plasma normal va diminuer la sensibilité au dabigatran et permettre de quantifier la molécule grâce à l'utilisation de calibrants spécifiques du dabigatran.

Le test commercialisé sous le nom d'HEMOCLOT® Thrombin Inhibitors (HTI) par Hyphen BioMed est basé sur ce principe. Ce test a montré une très bonne corrélation linéaire avec la méthode de référence par LC-MS/MS sauf pour des valeurs faibles de dabigatran <50 ng/mL (71,72).

Une étude effectuant un temps de thrombine dilué « maison » montre également que la linéarité de la méthode a tendance à s'effondrer pour des concentrations de dabigatran >500 ng/mL (73) .

A noter que le CHU de Bordeaux utilise cette méthode pour doser l'activité anti-IIa dabigatran (réactif Direct Thrombin Inhibitor Assay HemosIL® de Werfen).

- **Tests à l'écarine**

L'écarine est une enzyme issue du venin de serpent, qui clive la prothrombine en meizothrombine (capable, comme la thrombine classique, de transformer le fibrinogène en fibrine). Le dabigatran inhibe la meizothrombine au même titre que la thrombine.

Il existe deux types de tests qui utilisent l'écarine (74) :

- Le temps de coagulation à l'écarine (*en anglais ecarin clotting time ou ECT*), qui est une méthode chromométrique : l'écarine est ajoutée au plasma citraté, puis le temps de formation du caillot est mesuré. Il existe une très bonne corrélation linéaire avec la concentration en dabigatran. Cependant, le test n'a pas été standardisé et il existe une variabilité inter-lot pour les valeurs hautes de dabigatran (>470 ng/mL).
- Le test chromogénique à l'écarine (*en anglais ecarin chromogenic assay ou ECA*) : en présence d'un excès de prothrombine ajoutée au plasma citraté, on mesure la formation de meizothrombine grâce à un substrat chromogénique. Là encore, on retrouve une excellente corrélation linéaire avec la concentration en dabigatran sauf pour les concentrations <50 ng/mL ou >940 ng/mL.

Ces deux tests sont peu répandus dans les laboratoires d'analyse.

- **Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)**

Le TCA (Temps de Céphaline + activateur, *en anglais aPTT pour Activated Partial Thromboplastin Time*) est le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes, auquel on ajoute des phospholipides, un activateur du système contact de la coagulation et du calcium. Il existe différents types de réactifs commercialisés, en fonction du type d'activateur utilisé et de la teneur en phospholipides. C'est un test global universel, réalisé par tous les laboratoires de biologie.

La courbe obtenue à partir de la variation du TCA en fonction de la concentration en dabigatran n'est pas linéaire : la courbe atteint un plateau pour des concentrations hautes de dabigatran (aux alentours de 200 ng/mL). Ainsi, paradoxalement, le TCA est a priori plus sensible à des taux faibles de dabigatran (TCA allongé), mais lorsque les doses augmentent cette sensibilité s'amointrit (70,75).

Il a également été montré que la sensibilité du TCA au dabigatran peut varier significativement en fonction du réactif utilisé. Par exemple, une étude comparant 9 réactifs différents sur 72 laboratoires pour un seul plasma testé a donné des résultats très disparates, avec un coefficient de variation (CV) évalué à 19% (76).

Enfin, il faut souligner que le TCA, s'il est normal, ne permet pas d'exclure la présence de taux significatifs de dabigatran : une étude comparant 7 systèmes réactifs-automates

différents a retrouvé 18% de valeurs normales pour le TCA, chez des patients dont les taux plasmatiques correspondent à des concentrations thérapeutiques (77).

En conclusion, le TCA ne peut être utilisé ni pour quantifier le dabigatran plasmatique ni pour exclure des taux significatifs. En raison de la grande variabilité inter-réactif, chaque laboratoire doit déterminer la sensibilité de son propre test au dabigatran.

Enfin, le TCA est un test global de la coagulation qui est influencé par de nombreuses pathologies : déficit en facteurs de la voie endogène, anticoagulant circulant...

- **Temps de Quick (TQ) et Taux de prothrombine (TP)**

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

Le TP, comme le TCA, est un test universel réalisé par tous les laboratoires. Lorsqu'il est influencé par le dabigatran, le TQ va avoir tendance à s'allonger, diminuant ainsi le TP.

En comparant 6 systèmes réactifs-automates différents, on a montré qu'il existe 30% de valeurs normales pour le TQ malgré la présence de taux thérapeutiques de dabigatran (77).

On retrouve également une grande variabilité inter-réactif : pour 71 laboratoires et 13 réactifs différents testant un plasma de référence, on retrouve un CV de 28,4% (76).

Le TP est encore moins sensible que le TCA au dabigatran, avec une variabilité inter-réactif qui semble plus marquée. Comme il peut être influencé par d'autres pathologies tels que l'inflammation, l'hypovitaminose K ou encore des atteintes hépatiques importantes, son intérêt reste ici très limité.

- **Test de génération de thrombine (TGT)**

Dans le TGT (*en anglais TGA pour Thrombin Generation Assay*), on ajoute au plasma citraté un réactif qui va permettre de déclencher la coagulation (par exemple du facteur tissulaire,

avec ou sans calcium et phospholipides), puis la thrombine formée va pouvoir cliver un substrat comportant un fluorophore ou un groupement chromogène. Le signal produit est enregistré soit par fluorimétrie soit par colorimétrie, selon la méthode utilisée. L'intérêt de ce test par rapport aux temps de coagulation classiques est d'étudier la formation de la thrombine en tenant compte de l'ensemble des facteurs de la coagulation (y compris les facteurs inhibiteurs).

Il a été montré que le dabigatran induit un retard voire une inhibition de la génération de thrombine, de façon concentration-dépendante. Cependant cette méthode n'a pas sa place en routine et le dabigatran à faible concentration peut augmenter faussement la quantité de thrombine mesurée, par formation d'un complexe alpha 2-macroglobuline/thrombine inactif (74).

- **Temps de Venin de Vipère Russel Dilué (dRVVT)**

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

On a montré un allongement concentration-dépendant du dRVVT en présence de dabigatran, mais le test n'est capable de fournir qu'une estimation de l'intensité de l'activité anticoagulante, et aurait tendance à surestimer les concentrations plasmatiques en AOD (78).

- **Tests de coagulation « point-of-care » (POCT)**

Ces tests en sang total ont l'avantage d'être réalisables au lit du malade.

On peut citer la thromboélastométrie rotationnelle (ROTEM) et la thromboélastographie (TEG) (79,80). L'impact des AOD sur ces tests a été étudié, mais ils manquent de spécificité et de standardisation.

On peut également citer l'ACT (Activated clotting time), basé sur le même principe que le TCA mais réalisé en sang total donc sans addition de calcium ou phospholipides. Les données existantes sont limitées, mais il semble y avoir une relation linéaire entre l'ACT et la concentration en dabigatran jusqu'à 250 ng/mL environ, puis la courbe tend vers un plateau. Le test est donc soumis aux mêmes limites que le TCA (75).

- **Test chromogénique mesurant l'activité anti-IIa**

On ajoute au plasma citraté une quantité connue de thrombine en excès ; la quantité de thrombine restante est mesurée, grâce à sa capacité à cliver un substrat chromogénique.

L'intensité de l'activité anti-IIa est donc inversement proportionnelle au signal mesuré.

Il existe actuellement plusieurs tests commercialisés. Par exemple, il a été montré que la corrélation entre le test chromogénique anti-IIa Biophen Direct Thrombin Inhibitors® (BDTI, Hyphen BioMed) et la méthode de référence par LC-MS/MS est très bonne. Cependant cette linéarité n'a pas été étudiée au-delà de 300 ng/mL de dabigatran et le test aurait tendance à sous-estimer les concentrations de dabigatran en dessous de 20 ng/mL (81).

Pour des concentrations de dabigatran inférieures à 30 ng/mL, le BDTI a montré une moins bonne sensibilité mais une meilleure spécificité par rapport à l'HTI (dTT commercialisé par Hyphen BioMed) et à l'ECT (82).

- **Autres tests d'hémostase**

D'autres tests de coagulation utilisés en routine peuvent être impactés par la présence de dabigatran, sans pour autant permettre une évaluation de son activité anticoagulante. On peut citer par exemple une diminution possible pour le fibrinogène coagulant (selon la teneur en thrombine du réactif utilisé et la dilution du plasma utilisée lors de la réalisation du test) et une diminution concentration dépendante des facteurs de la coagulation, plus marquée pour ceux qui sont explorés par le TCA. L'antithrombine peut être surestimée lorsqu'il s'agit d'un test basé sur l'utilisation du facteur IIa (83).

2. Xabans

- **TQ**

On observe en présence de rivaroxaban une prolongation concentration dépendante du TQ. Mais encore une fois la variabilité inter-réactif est très importante : une étude a rapporté des coefficients de variation inter-laboratoire qui vont jusqu'à 29,7% lorsque chaque site utilise son propre réactif, contre maximum 7,5% lorsque tous les sites utilisent le même réactif (84).

Certains auteurs ont proposé d'utiliser un index de sensibilité international spécifique du rivaroxaban permettant de s'affranchir de la variabilité inter-réactif, comme cela a été fait pour les AVK : le coefficient de variation maximum passe ainsi de 18,1% à 3,3% (85).

Le TQ manque de sensibilité pour exclure des doses thérapeutiques de rivaroxaban. Dans 19 à 93% des cas le TQ est normal pour un dosage en résiduel (c'est-à-dire avant la prise suivante de rivaroxaban), en fonction des réactifs considérés. Pour un dosage au pic par contre (soit 2 à 4h après la dernière prise), le nombre de TQ normaux va de 0 à 15% maximum selon les réactifs (86).

Concernant l'apixaban, le TQ reste peu impacté. Une étude a montré qu'il dépasse la limite supérieure de la normale uniquement pour des concentrations dépassant 200 ng/mL (87). Il faut toutefois tenir compte là-aussi de la variabilité inter-réactif.

- **TCA**

Le TCA se révèle encore moins sensible que le TQ pour détecter la présence de l'effet anticoagulant.

Ainsi, on a retrouvé 56 à 89% de plasmas présentant une valeur normale pour le TCA en présence de rivaroxaban à dose thérapeutique (dosage en résiduel). Encore une fois, les résultats dépendent fortement des réactifs utilisés. Quand le dosage est réalisé au pic, la majorité des échantillons présente un TCA allongé par rapport à la normale, pour tous les réactifs (86).

Le TCA semble très peu sensible à l'apixaban : des concentrations allant jusqu'à 500 ng/mL n'ont pas augmenté le temps de coagulation de façon significative, et ce avec plusieurs réactifs différents étudiés (88).

- **POCT**

Comme pour le dabigatran, le ROTEM et la TEG sont influencés par les xabans, mais restent peu spécifiques et ne permettent pas d'évaluer l'intensité de l'effet anticoagulant. Pour le ROTEM, l'apixaban n'a que très peu d'effets, même à des concentrations hautes (79,80).

Pour le rivaroxaban, au pic, toutes les valeurs d'ACT sont au-dessus de la normale (86). Une étude comparant l'effet des différents AOD sur l'ACT a montré que le dabigatran impacte plus le test que les anti-Xa (89).

- **Autres tests non utilisés en routine**

Comme pour le dabigatran, le rivaroxaban allonge le dRVVT (78) et le TGT (90). Cependant ces tests manquent de spécificité.

- **Tests chromogéniques mesurant l'activité anti-Xa**

Ces tests sont basés sur l'ajout de facteur Xa en excès au plasma citraté. La quantité de facteur Xa résiduel non complexé par l'anticoagulant présent dans le plasma du patient (ou par l'anticoagulant lié à l'antithrombine en ce qui concerne les héparinoïdes) est mesurée grâce à un substrat chromogénique. L'intensité de l'effet anticoagulant est donc inversement proportionnelle au signal mesuré.

Le principe général du test est le même quel que soit le type d'anticoagulant possédant une activité anti-Xa (HNF, HBPM, rivaroxaban, apixaban, fondaparinux, danaparoïde...). Par contre il existe une courbe de calibration spécifique à chaque molécule, permettant de déterminer précisément la concentration pour chaque anticoagulant.

L'inconvénient de ce test est de ne pas pouvoir individualiser l'action de plusieurs molécules différentes ayant chacune une activité anti-Xa, lorsque celles-ci sont présentes de façon concomitante dans le plasma analysé. En cas de relai médicamenteux Xaban-HNF par exemple, cela peut s'avérer problématique pour le suivi biologique de l'anticoagulation.

- Tests chromogéniques anti-Xa spécifiquement calibrés

Plusieurs tests actuellement commercialisés ont montré une très bonne corrélation linéaire avec la méthode de référence par LC-MS/MS.

Par exemple, le test Biophen Factor Xa Inhibitor DiXal® (Hyphen BioMed) a montré une corrélation linéaire avec un $R^2 = 0,95$ pour le rivaroxaban. Lorsque l'on considère les valeurs ≤ 100 ng/mL, le R^2 diminue à 0,83, et le test a tendance à sous-estimer les concentrations en rivaroxaban. La limite de quantification du test a été estimée à 30 ng/mL. Un des avantages de ce test est qu'il semble insensible aux héparines, grâce à l'action inhibitrice d'un tampon spécifique, ce qui pourrait être utile en cas de relai médicamenteux (91).

Pour l'apixaban, la corrélation linéaire est également bonne (92,93).

Au CHU de Bordeaux, le test utilisé pour doser les activités anti-Xa rivaroxaban et apixaban est un test chromogénique, utilisant le réactif Liquid anti-Xa HemosIL® de Werfen, calibré spécifiquement pour chacun des deux AOD.

- Tests chromogéniques anti-Xa sans calibration spécifique d'un AOD

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

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

- soit en étudiant la corrélation entre l'activité anti-Xa calibrée pour l'héparine et la méthode de référence par LC-MS/MS (93–95) ;
- soit en étudiant la corrélation entre l'activité anti-Xa calibrée pour l'héparine et l'activité anti-Xa calibrée spécifiquement pour l'AOD (96–100), ce qui sera notre objectif dans ce travail.

- **Autres tests d'hémostase**

Comme pour le dabigatran, il a été montré que d'autres tests de coagulation réalisés en routine peuvent être impactés par la présence de rivaroxaban ou d'apixaban, sans pour autant donner une information sur leur concentration plasmatique : par exemple, les

facteurs de la coagulation peuvent être diminués (avec un impact plus important pour ceux qui sont explorés par le TP) et l'antithrombine peut être surestimée lorsqu'il s'agit d'un test basé sur l'utilisation du facteur Xa (83).

De manière générale, l'apixaban semble moins impacter les tests de coagulation que le rivaroxaban. Une des hypothèses avancées est que l'apixaban se lierait de façon beaucoup plus lente au facteur Xa (101).

Le Tableau 6 ci-dessous résume l'impact des AOD sur les principaux tests d'hémostase, ainsi que l'utilisation de ces tests pour détecter ou quantifier l'activité anticoagulante des AOD.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Tests de routine qualitatifs (+/- influencés selon la molécule et les réactifs)	<ul style="list-style-type: none"> TP ↓ TCA ↑↑ Facteurs ↓ Fibrinogène coagulant (selon réactif) ↓ Antithrombine (si méthode utilisant facteur IIa) ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> TP ↓↓ TCA ↑ Facteurs ↓ Antithrombine (si méthode utilisant facteur Xa) ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> TP ↓ TCA ↑ Facteurs ↓ Antithrombine (si méthode utilisant facteur Xa) ↑
Tests quantitatifs permettant de mesurer l'activité anticoagulante <i>NB: non inscrits à la NABM donc non remboursés par la Sécurité Sociale</i>	<ul style="list-style-type: none"> dTT Tests à l'écarine (ECT, ECA) Test chromogénique mesurant l'activité anti-IIa 	<ul style="list-style-type: none"> Activité anti-Xa chromogénique calibrée spécifiquement pour le rivaroxaban 	<ul style="list-style-type: none"> Activité anti-Xa chromogénique calibrée spécifiquement pour l'apixaban
Tests alternatifs aux tests quantitatifs (exclusion - voire quantification, à l'étude)	<ul style="list-style-type: none"> TT (trop sensible: uniquement pour exclusion) <u>déremboursé</u> 	<ul style="list-style-type: none"> Activité anti-Xa chromogénique calibrée pour l'héparine 	<ul style="list-style-type: none"> Activité anti-Xa chromogénique calibrée pour l'héparine
Autres tests influencés (non spécifiques), non utilisés en routine	<ul style="list-style-type: none"> TGT, dRVVT ↑ Tests POC: ROTEM, TEG, ACT ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> TGT, dRVVT ↑ Tests POC: ROTEM, TEG, ACT ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> TGT, dRVVT ↑ Tests POC: ROTEM, TEG, ACT ↑

Tableau 6 : Utilisation des tests d'hémostase sous AOD

II. AVC et thrombolyse

A. AVC

1. Généralités

Selon l'OMS, « un AVC résulte de l'interruption de la circulation sanguine dans le cerveau, en général quand un vaisseau sanguin éclate ou est bloqué par un caillot. L'apport en oxygène et en nutriments est stoppé, ce qui endommage les tissus cérébraux » (102).

Le terme « accidents vasculaires cérébraux » regroupe en réalité différentes entités de pathologies vasculaires (artérielles ou veineuses) cérébrales (103) :

- Les accidents ischémiques (80% des AVC), ce sont les ischémies artérielles cérébrales qui peuvent se diviser en deux catégories :
 - Les accidents ischémiques transitoires (AIT) : ce sont des épisodes brefs (<1h) de dysfonction neurologique due à une ischémie focale cérébrale ou rétinienne, sans qu'il y ait de lésion à l'imagerie. On considère qu'environ 1/3 des infarctus cérébraux ont été précédés d'un AIT, et que 10% des AIT déboucheront sur un infarctus cérébral dans le mois suivant, si aucun traitement n'a été instauré.
 - Les accidents ischémiques constitués (AIC), également appelés infarctus cérébraux.
- Les accidents hémorragiques (20% des AVC) : ce sont les hémorragies cérébrales représentées majoritairement par les hémorragies intraparenchymateuses (15%), mais dans lesquelles on retrouve également les hémorragies méningées (5%).
- Les thromboses veineuses cérébrales qui restent très rares.

2. Épidémiologie

L'AVC constitue un réel problème de santé publique (103–106).

En France, on dénombre 150 000 nouveaux cas par an. L'AVC est la première cause de handicap moteur acquis chez l'adulte (500 000 personnes concernées par des séquelles).

Chaque année on compte environ 110 000 hospitalisations et 30 000 décès dus à un AVC.

Il s'agit de la 3^{ème} cause de mortalité chez l'homme (après les cancers et les cardiopathies ischémiques) et de la 2^{ème} cause chez la femme (après les cancers), selon le Ministère des Solidarités et de la Santé.

C'est aussi la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer.

Cette pathologie peut survenir à tout âge, mais concerne davantage le sujet âgé : l'âge moyen au diagnostic est de 73 ans, et 75% des AVC touchent des patients de plus de 65 ans. Cependant, la proportion de personnes jeunes touchées est en augmentation constante depuis plusieurs années.

La mortalité des AVC va de 20% (mortalité à 1 mois) à 40% (mortalité à 1 an), sachant que la plupart des décès à distance sont liés à des événements coronariens. Concernant la mortalité précoce, elle est plus importante pour les AVC hémorragiques que pour les AVC ischémiques.

En post-AVC on considère que parmi les patients ayant survécu, 2/3 de ces personnes auront des séquelles dont la moitié seront dépendantes dans leur vie quotidienne.

A 5 ans post-AVC, le risque de récurrence est de 30%. On peut citer beaucoup d'autres complications possibles (troubles cognitifs, troubles de l'humeur, troubles vésico-sphinctériens, épilepsie, troubles spastiques, syndrome parkinsonien, douleurs neuropathiques...).

Le plan d'action national AVC 2010-2014 a permis d'améliorer les interventions urgentes sur le territoire français : 135 unités neurovasculaires (UNV) ont été déployées, et les structures d'urgence utilisant la télémédecine se sont beaucoup développées.

Dans ce travail, nous nous concentrerons sur l'AVC ischémique.

3. Physiopathologie de l'AVC ischémique

Dans l'AVC ischémique, on observe une réduction voire un arrêt du flux sanguin artériel ; ce qui provoque une pénurie des apports en oxygène et en glucose nécessaires aux cellules nerveuses en aval de la zone où la circulation sanguine est interrompue.

L'ischémie s'installe ; d'abord dans une zone centrale nécrosée qui sera responsable des séquelles neurologiques, puis elle va s'étendre plus ou moins rapidement (en fonction de l'existence ou non de circulations artérielles collatérales qui peuvent prendre le relai) au niveau d'une zone périphérique appelée « zone de pénombre ». Si le flux sanguin peut être rétabli rapidement au niveau de cette zone périphérique, les dommages tissulaires sont réversibles.

C'est la raison pour laquelle les traitements doivent être instaurés au plus vite : on estime que chaque minute passée après le début de l'ischémie est responsable de la perte de 2 millions de neurones, d'où l'expression « time is brain » (103).

Au niveau physiopathologique, on distingue deux mécanismes possibles à l'interruption du flux sanguin artériel (103) :

- le plus souvent, une occlusion artérielle due à un caillot (thrombose) ;
- beaucoup plus rarement, un mécanisme hémodynamique lié à une chute brutale de la pression artérielle : soit à cause d'une sténose artérielle aiguë (par exemple lors d'une dissection), soit à cause d'un arrêt cardiaque.

4. Symptomatologie de l'AVC ischémique

Classiquement, l'AVC est suspecté devant l'apparition brutale d'un déficit neurologique focal. On peut observer diverses pertes de fonction (motrices, sensibles, auditives, visuelles, troubles du langage) ; la symptomatologie étant différente selon la localisation anatomique de la lésion cérébrale (103).

De façon très succincte, on distingue plusieurs types d'infarctus cérébraux en fonction de la localisation anatomique (Figure 8) :

- Ceux qui touchent la circulation antérieure ; ce sont les infarctus carotidiens. Ils concernent les artères ophtalmiques, cérébrales antérieures, cérébrales moyennes et choroïdiennes antérieures.
- Ceux qui touchent la circulation postérieure ; ce sont les infarctus vertébrobasiliaires. Ils concernent les artères vertébrales, cérébelleuses et cérébrales postérieures.
- Les infarctus dits « lacunaires » qui sont des petits infarctus profonds dus à l'occlusion d'une artériole perforante.
- Les infarctus cérébraux jonctionnels, lorsqu'ils sont situés au niveau de la frontière entre deux territoires artériels différents.

Les infarctus cérébraux les plus fréquents sont ceux qui touchent les artères cérébrales moyennes, ils sont également appelés AVC sylviens. Ils peuvent être superficiels, profonds, ou totaux (103).

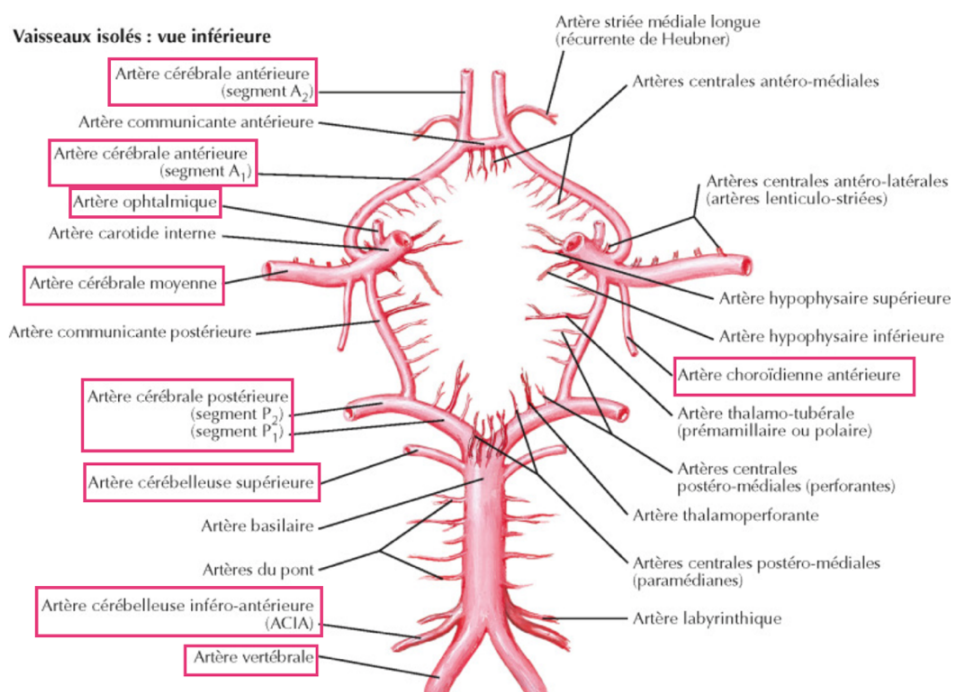


Figure 8 : Vascularisation artérielle cérébrale (Polygone de Willis)

Source : Atlas d'Anatomie Humaine de Frank H. Netter (disponible via l'ENT de l'Université de Bordeaux)(107)

5. Étiologies de l'AVC ischémique

Dans 25% des cas, la cause de l'AVC ischémique reste indéterminée. Pour les 75% restants, les causes sont diverses et peuvent se combiner chez un même patient (103) :

- Macroangiopathies : athérosclérose (30% des AVC ischémiques), dissection des artères cervico-encéphaliques (cause la plus fréquente d'infarctus cérébral chez le sujet jeune), autres macroangiopathies plus rares (vasoconstrictions d'origine médicamenteuse ou toxique, artérites...).
- Microangiopathies : ce sont les infarctus dits « lacunaires » qui représentent 20% des infarctus cérébraux, ainsi que d'autres microangiopathies plus rares (comme certaines maladies génétiques).
- Cardiopathies emboligènes : elles représentent 20% des infarctus cérébraux. Il en existe beaucoup, mais la plus fréquente est la fibrillation atriale.
- Dans 5% des cas environ, il s'agit d'une autre cause plus rare : liée à des facteurs de risque prothrombotiques (par exemple un syndrome myéloprolifératif ou un anticoagulant circulant) ou à une maladie héréditaire (maladies métaboliques comme la maladie de Fabry, drépanocytose...).

6. AVC ischémique : diagnostic et prise en charge immédiate

La phase pré-hospitalière, correspondant à la suspicion de l'AVC par le patient ou son entourage et à l'appel au centre 15 ou au 112 est primordiale. Cette phase a été facilitée par de nombreuses campagnes de sensibilisation à destination du grand public, organisées par le Ministère de la Santé et relayées par les Agences Régionales de Santé et certaines associations comme France AVC. Lors de l'appel au 15, une évaluation médicale sera réalisée, notamment grâce au test « FAST » :

- **F** pour « face » (visage : demander à la victime de sourire pour vérifier si un coin de la bouche pend vers le bas).

- **A** pour « arm » (bras : demander à la victime de tendre les deux bras vers l'avant, pour voir si l'élévation est égale des deux côtés).

- **S** pour « speech » (parole : vérifier si la personne a du mal à comprendre des questions ou à s'exprimer).

- **T** pour « time » (temps : déterminer la durée des symptômes).

Si la symptomatologie est évocatrice, le patient sera acheminé en urgence vers la structure hospitalière la plus proche.

Une prise en charge en urgence en Unité Neurovasculaire (UNV) est nécessaire à la phase aiguë de l'AVC, indépendamment des caractéristiques du patient (âge, sexe, sévérité de la maladie ...). Les UNV sont des unités multidisciplinaires constituées de personnels médicaux et paramédicaux spécifiquement formés (neurologues vasculaires, neuro-radiologues, Infirmiers Diplômés d'État, Aides-Soignantes, kinésithérapeutes, orthophonistes, ergothérapeutes, psychologues, assistantes sociales), aptes à réaliser le diagnostic, la prise en charge thérapeutique et le bilan étiologique de la maladie. C'est cette prise en charge qui va permettre de diminuer la morbi-mortalité.

Il existe 2 types d'UNV en France (108) :

- Les UNV de territoire (« *Stroke Unit* » en Europe, « *Primary Stroke Center* » aux USA) : elles réalisent la prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce sur place ou par télémédecine et sont en capacité de réaliser les thrombolyses intraveineuses.
- Les UNV de recours (« *Stroke Center* » en Europe, « *Comprehensive Stroke Center* » aux USA) : par rapport aux UNV de territoire, elles sont équipées de surcroît d'unités de neuroradiologie interventionnelle, neurochirurgie, anesthésie et chirurgie vasculaire. Elles sont en capacité de réaliser les thrombectomies mécaniques.

A noter que les patients peuvent également être adressés vers des établissements ne possédant pas d'UNV mais dont les services d'urgences :

- sont spécifiquement formés à l'accueil des patients AVC ;
- ont accès à un plateau de radiologie 24/24h 7/7j ;
- sont en lien avec une UNV via un dispositif de télémédecine, ce qui peut leur permettre de réaliser des thrombolyses intraveineuses sur site après avis à distance.

a) Imagerie cérébrale

La confirmation du diagnostic et la détermination de l'étiologie ischémique ou hémorragique passe par l'imagerie cérébrale.

L'examen de référence reste l'IRM. La sensibilité de l'IRM est bien meilleure que celle du scanner. Le protocole est décomposé en plusieurs séquences, qui permettent de visualiser l'infarctus cérébral de façon très précoce, mais également les AVC plus anciens. Il est possible d'identifier la zone de pénombre (correspondant aux lésions réversibles), ce qui est utile pour déterminer l'éligibilité des patients à la stratégie de revascularisation endovasculaire après la 6^{ème} heure. Enfin, il existe une séquence destinée à visualiser la présence d'une occlusion artérielle.

Elle n'est pas malheureusement pas toujours disponible en urgence : dans ce cas, on réalise un scanner sans injection. Dans les premières heures qui suivent le début de l'infarctus cérébral, le scanner apparaît souvent normal (il est parfois possible d'observer des signes précoces comme une hyperdensité au niveau de l'artère thrombosée). A partir de la 6^{ème} heure, on voit apparaître une hypodensité au niveau du territoire ischémié.

Un angio-scanner des troncs supra-aortiques peut être réalisé par la suite afin d'évaluer la présence d'un thrombus et/ou d'une sténose au niveau des artères intra et extra-crâniennes (103).

b) Prise en charge thérapeutique

- **Mesures globales**

Le patient est installé dans une position adéquate (allité avec la tête légèrement redressée, en position assise uniquement après exclusion d'une sténose artérielle cérébrale serrée).

Différents paramètres vont être surveillés attentivement :

- L'état neurologique du patient, notamment grâce au score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score, cf Annexe 1), avec répétition de l'imagerie cérébrale en cas d'aggravation.
- La capacité à déglutir (pose d'une sonde nasogastrique en cas de troubles importants).

- La pression artérielle : la poussée tensionnelle est respectée car elle maintient un débit sanguin cérébral permettant d'empêcher la nécrose de la zone de pénombre (pas de traitement sauf si chiffres très élevés).
- La fréquence cardiaque, afin de déceler la présence de troubles du rythme.
- La température : en cas d'hyperthermie, administration de paracétamol.
- La saturation en oxygène pour éviter l'hypoxie et l'hypercapnie.
- La glycémie qui ne doit être ni trop basse ni trop élevée.

Il existe d'autres mesures générales : perfusion de sérum physiologique si nécessaire, nursing, kinésithérapie précoce, prévention des complications thromboemboliques, prévention de l'ulcère gastrique, etc... (103).

- **Thrombolyse**

La thrombolyse repose sur l'administration d'un activateur du plasminogène recombinant, également appelé (r)t-PA. La molécule (t-PA) va activer le plasminogène en plasmine, qui va permettre la dissolution du caillot de fibrine.

En France, l'altéplase (Actilyse®) est la seule molécule qui possède à ce jour une AMM pour la thrombolyse dans le cadre des AVC ischémiques. L'administration se fait par voie intraveineuse (IV), à une posologie recommandée de 0,9 mg/kg de poids corporel (dose maximale de 90 mg), avec 10% de la dose en bolus IV puis une perfusion IV de 60 minutes pour la dose restante (109).

En pratique, au CHU de Bordeaux, la thrombolyse est réalisée depuis peu grâce à une autre molécule de la même famille, la ténecteplase (Métalyse®), utilisée hors AMM à ce jour. Cette molécule présente l'avantage majeur de s'administrer sous forme d'un bolus intraveineux unique, à la différence de la perfusion d'altéplase qui « immobilise » le patient pendant 60 minutes et nécessite un infirmier spécifiquement formé pour la mettre en place. La ténecteplase représente un gain de temps précieux dans la prise en charge du patient, dans la mesure où chaque minute compte et peut faire la différence. En effet, elle peut être administrée alors que le patient est toujours en salle d'IRM, dès que le diagnostic d'AVC ischémique est posé, ce qui peut permettre d'acquérir des séquences d'imagerie en suivant.

Ensuite, en cas de thrombectomie mécanique à la suite de la thrombolyse, le patient pourra être envoyé sans délai au bloc de neuroradiologie interventionnelle.

L'utilisation de la ténecteplase est justifiée par plusieurs études publiées en 2018. La ténecteplase possède une meilleure spécificité vis-à-vis de la fibrine ainsi qu'une action prolongée par rapport à l'altéplase. L'essai EXTEND-IA TNK comparant les deux molécules a montré que lorsqu'elle était administrée avant la thrombectomie mécanique, la ténecteplase permettait d'obtenir un taux de reperfusion plus important ainsi qu'un meilleur pronostic fonctionnel par rapport à l'altéplase (110). Une méta-analyse conclut également à une efficacité et une sécurité de la ténecteplase au moins aussi importantes que celles de l'altéplase (111).

A noter que l'utilisation de la ténecteplase est pour le moment restreinte aux centres disposant d'une expertise suffisante (CHU), des nouvelles recommandations des groupes d'experts en Neurologie Vasculaire devraient paraître prochainement. Actuellement, les centres périphériques continuent donc d'utiliser l'altéplase.

La thrombolyse doit être réalisée dans les 4h30 qui suivent l'apparition de l'infarctus cérébral (112). Lorsque l'horaire précis des premiers signes cliniques est inconnu, l'IRM peut permettre de statuer sur la durée écoulée depuis le début de l'infarctus cérébral.

Lorsqu'elle est réalisée par voie intra-artérielle, la thrombolyse peut être envisagée jusqu'à la 6^{ème} heure pour les occlusions de l'artère cérébrale moyenne, voire au-delà pour les occlusions du tronc basilaire (112).

Le principal risque encouru est l'hémorragie (cérébrale et systémique, notamment digestive). Il existe également un risque d'angioedème, surtout pour les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. La décision de thrombolyser ou non le patient est donc prise par un médecin possédant une expertise neurovasculaire spécifique, en tenant compte des différentes contre-indications existantes (103).

- **Thrombectomie mécanique**

Cette intervention réalisée par voie endovasculaire consiste à retirer le thrombus intra-artériel grâce à un stent (non implantable, appelé « retriever ») et/ou par thromboaspiration (103).

Elle ne peut être proposée qu'aux patients qui possèdent une occlusion proximale d'une artère intracrânienne (occlusion d'un gros tronc artériel intracrânien) :

- soit en combinaison avec la thrombolyse IV ;
- soit après l'échec de la thrombolyse IV ;
- soit seule, si la thrombolyse IV est contre-indiquée.

La thrombectomie est indiquée jusqu'à la 6^{ème} heure après le début de l'infarctus cérébral, selon les recommandations de la HAS (108).

Cependant, il existe des recommandations plus récentes qui proposent la réalisation de la thrombectomie au-delà de la 6^{ème} heure (113,114):

- Jusqu'à la 16^{ème} heure si le patient possède une discordance entre une zone d'hypoperfusion cérébrale étendue et un volume restreint de parenchyme cérébral nécrosé (on parle de mismatch perfusion-diffusion).
- Jusqu'à la 24^{ème} heure si le patient possède une discordance entre un tableau clinique sévère et un volume restreint de parenchyme cérébral nécrosé (on parle de mismatch clinico-radiologique).

- **Traitements antithrombotiques**

Ils sont instaurés soit d'emblée, soit après l'imagerie de contrôle effectuée 24h après la prise en charge initiale.

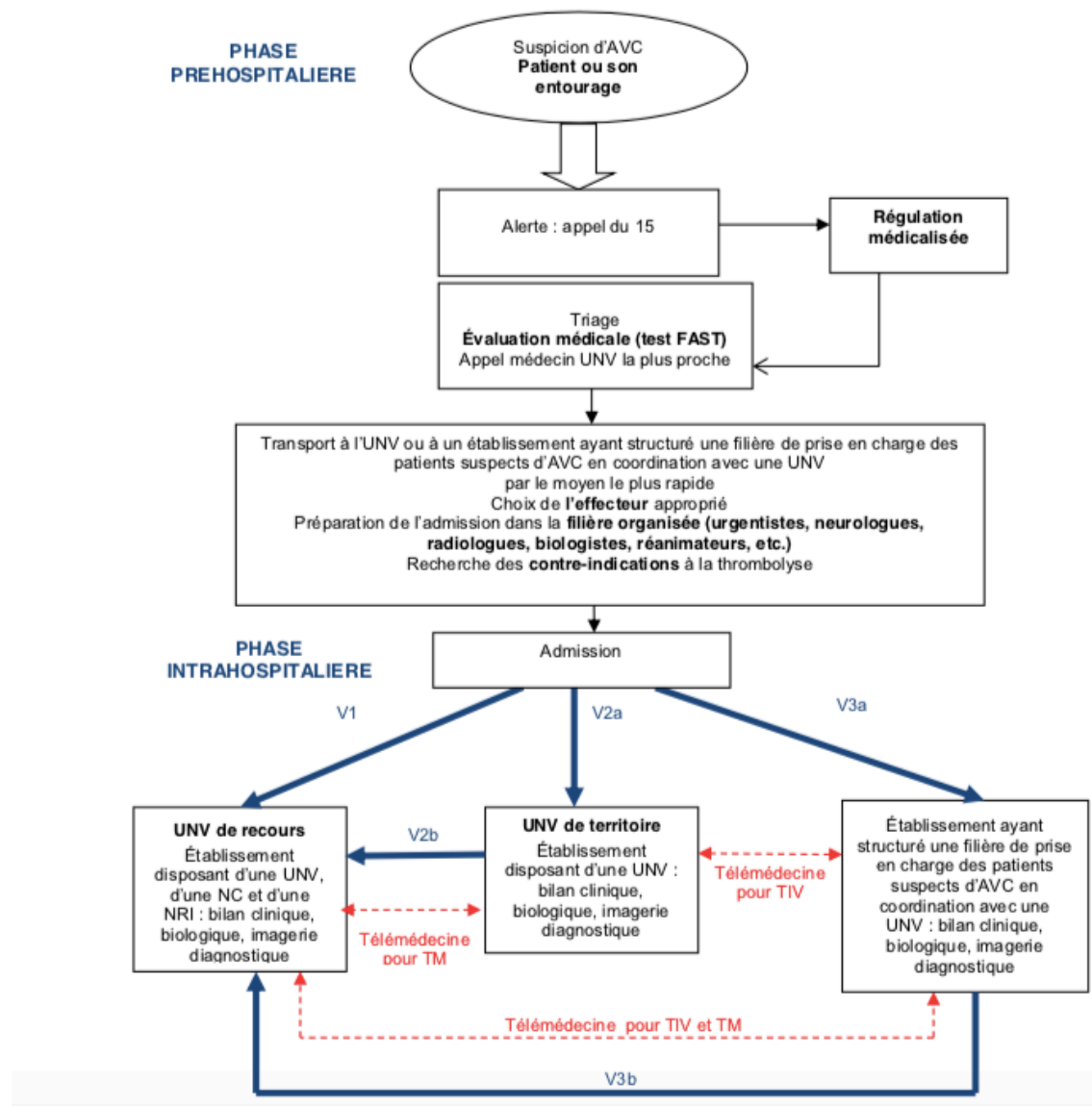
Le traitement antiagrégant plaquettaire va permettre d'éviter une récurrence précoce : on utilise l'aspirine en première intention (160 à 300 mg/j). S'il est contre-indiqué, le clopidogrel peut être prescrit. Dans certains cas, des études préconisent une association aspirine-clopidogrel prescrite sur une période transitoire.

Le traitement anticoagulant va quant à lui prévenir les complications thromboemboliques à moyen et long terme (principalement veineuses, liées à l'alitement) : on utilise l'héparine à dose préventive (HBPM si le patient n'est pas insuffisant rénal chronique). Dans certains cas

très particuliers à haut risque thrombotique, l'héparine à dose curative pourra être utilisée avec précaution, après étude du rapport bénéfice-risque (103).

La prise en charge précoce de l'AVC peut être résumée par la Figure 9 ci-dessous, extraite des Recommandations de Bonne Pratique HAS 2009 mises à jour en 2018 (108).

Algorithme de prise en charge précoce des patients ayant un AVCi par TIV et TM : phase pré- et intra-hospitalière (mise à jour de l'algorithme des recommandations HAS de 2009).



NC : neurochirurgie ; NRI : neuroradiologie interventionnelle ; TM : thrombectomie mécanique ; TIV : thrombolyse intraveineuse ; UNV : unité neurovasculaire ; V1 : approche « mothership » (transfert direct vers le centre de NRI pour TM) ; V2a/V2b et V3a/V3b : approche « drip and ship » : transfert vers la structure la plus proche pour réaliser l'imagerie et la thrombolyse, puis transfert secondaire vers l'UNV de recours si TM indiquée.

Figure 9 : Prise en charge précoce de l'AVC ischémique

c) Thrombolyse et AOD

Il existe un certain nombre de contre-indications à la thrombolyse IV.

Celles-ci sont listées dans le Résumé des Caractéristiques Produit de l'altéplase (Actilyse®) (109) et résumées dans le Tableau 7 ci-dessous. La présence d'un traitement par anticoagulant oral à dose efficace en fait partie.

Contre-indications générales	Hypersensibilité connue à la substance active, à l'un des excipients, ou à la gentamicine (utilisée dans le procédé de fabrication)
	Enfants de moins de 16 ans (pas d'AMM)
Contre-indications (toutes indications confondues) pour les patients à risque hémorragique élevé	Trouble hémorragique significatif actuel ou au cours des six derniers mois
	Diathèse hémorragique connue
	Traitement concomitant par des anticoagulants oraux à dose efficace
	Hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente
	Antécédents ou suspicion d'hémorragie intracrânienne
	Suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou antécédent d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à un anévrisme
	Antécédents de lésion sévère du système nerveux central
	Massage cardiaque externe traumatique récent (moins de 10 jours), accouchement, ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression
	Hypertension artérielle sévère non contrôlée
	Endocardite bactérienne, péricardite
	Pancréatite aiguë
	Ulcères gastro-intestinaux documentés au cours des 3 derniers mois, varices œsophagiennes, anévrisme artériel, malformations artérielles ou veineuses
	Néoplasie majorant le risque hémorragique
	Hépatopathie sévère, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices œsophagiennes) et hépatite évolutive
	Intervention chirurgicale ou traumatismes importants au cours des 3 derniers mois
Contre-indications propres à l'AVC ischémique (phase aiguë)	Symptômes d'accident vasculaire cérébral ischémique apparus plus de 4h30 avant l'initiation du traitement ou dont l'heure d'apparition est inconnue et pourrait potentiellement être supérieure à 4h30
	Déficit neurologique mineur ou symptômes s'améliorant rapidement avant l'initiation du traitement
	Accident vasculaire cérébral jugé sévère cliniquement (par exemple NIHSS > 25) et/ou par imagerie
	Crise convulsive au début de l'accident vasculaire cérébral
	Signes d'hémorragie intracrânienne au scanner
	Symptômes suggérant une hémorragie sous-arachnoïdienne, même en l'absence d'anomalie au scanner
	Administration d'héparine au cours des 48 heures précédentes, avec TCA dépassant la limite supérieure de la normale
	Patient diabétique présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral
	Antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois
	Plaquettes inférieures à 100 000/mm ³
	Pression artérielle systolique > 185 mm Hg ou pression artérielle diastolique > 110 mm Hg, ou traitement d'attaque (par voie intraveineuse) nécessaire pour réduire la pression artérielle à ces valeurs seuils
	Glycémie inférieure à 50 mg/dL ou supérieure à 400 mg/dL (< 2,8 mmol/L ou > 22,2 mmol/L)

Tableau 7 : Contre-indications à la thrombolyse

Pour les patients victimes d'un AVC ischémique sous AVK, les consignes sont strictes : on considère qu'un INR $\leq 1,7$ autorise la thrombolyse (115,116) ; bien qu'en France, l'INR seuil officiel renseigné dans le Vidal soit de 1,3 (109).

En ce qui concerne les AOD, les recommandations internationales de l'American Stroke Association sont à ce jour les suivantes : bien que l'administration d'altéplase IV n'ait pas été « formellement établie » dans ce cadre précis, elle peut être considérée si les conditions suivantes sont remplies (115,116) :

- tests biologiques normaux : TCA, INR, taux de plaquettes, ECT/TT (pour le dabigatran), activité anti-Xa (pour les xabans) ;
- ou pas de prise d'AOD depuis au moins 48h et fonction rénale normale.

La conférence de l'European Stroke Organisation de novembre 2016 précise que lorsque les tests calibrés des AOD sont disponibles (dTT pour le dabigatran et activité anti-Xa pour les xabans), ceux-ci doivent guider la décision thérapeutique (117).

Ces conditions sont à nuancer : comme on l'a déjà évoqué précédemment, la sensibilité des tests d'hémostase varie en fonction des laboratoires et certains patients présentant une concentration plasmatique significative en AOD peuvent avoir des tests d'hémostase normaux.

Le risque de transformation hémorragique à la phase aiguë est le principal effet indésirable redouté de la thrombolyse IV chez les patients traités par AOD. Mais plusieurs études ont montré qu'il n'était pas plus important que pour les AVK (118,119).

Les résultats des quelques expériences cliniques de thrombolyse IV sous AOD répertoriées dans la littérature fluctuent :

- en fonction des critères utilisés pour définir l'hémorragie intracrânienne (ICH) ;
- en fonction des conditions de la thrombolyse : notion de traitement par AOD et heure de la dernière prise parfois inconnues au moment de la prise de décision, tests d'hémostase indisponibles dans certains cas ;
- en fonction de critères indépendants du traitement par AOD : sévérité de l'AVC, présence d'un diabète sucré...

Dans l'ensemble, les études concluent qu'il n'existe pas d'augmentation des hémorragies intracrâniennes symptomatiques suite à la thrombolyse IV chez les patients qui sont traités par AOD (120–122).

On trouve dans la littérature différentes propositions d'algorithmes décisionnels concernant la prise en charge en urgence des patients sous AOD victimes d'un AVC ischémique.

Concernant les tests d'hémostase permettant de déterminer la concentration plasmatique en AOD, le seuil de 30 ng/mL est communément admis (pour les 3 AOD) (117,123) ; ce qui correspond d'ailleurs au seuil de quantification de la plupart des laboratoires qui réalisent ces dosages.

En 2016, la Société Française de Neurologie Vasculaire (SFNV) et le Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT) ont proposé le seuil de 50 ng/mL, voire 100 ng/mL en fonction du rapport bénéfice risque propre à chaque patient (124). En effet, les différents cas rapportés dans la littérature semblent montrer qu'il n'existe pas d'augmentation significative du risque hémorragique (hémorragie intracrânienne) suite à la thrombolyse IV par rapport à un patient ne prenant pas de traitement anticoagulant, pour des concentrations en AOD inférieures à 50 ng/mL.

Ce groupe d'experts propose ainsi un algorithme décisionnel qui vient compléter les recommandations internationales et qui se base sur plusieurs critères (cf Annexe 2) :

- **D'une part sur l'heure de la dernière prise et la fonction rénale :**

- Si la dernière prise remonte à plus de 48h et que la fonction rénale est correcte (*soit une clairance de la créatinine > 50 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault*), la thrombolyse IV peut être envisagée d'emblée.
- A l'inverse, si la prise remonte à moins de 12h, la concentration en AOD est très probablement au-dessus du seuil autorisé. La thrombolyse ne peut être envisagée qu'après réalisation d'un dosage spécifique, si le recours à la thrombectomie mécanique d'emblée est impossible (*pas de plateau de neuroradiologie interventionnelle présent à proximité dans les délais impartis ou absence d'occlusion d'une artère proximale accessible à un traitement endovasculaire*).
- Quand l'heure de la prise est inconnue ou située entre 12 et 48h, ou encore lorsque la fonction rénale est altérée, la thrombolyse ne peut pas non plus être réalisée sans les résultats des dosages d'AOD.

- **D'autre part sur les résultats des tests d'hémostase :**

- Dans l'idéal les dosages spécifiques doivent être <50 ng/mL.
- En l'absence de disponibilité immédiate de ces dosages (<30 min), les experts proposent de s'appuyer sur des tests alternatifs : en cas de temps de thrombine >60 secondes pour le dabigatran, d'activité anti-Xa HNF ou HBPM > 0,5 UI/mL pour le rivaroxaban et l'apixaban, ou de TP/TCA anormal pour le dabigatran et le rivaroxaban, la thrombolyse n'est pas recommandée.

L'administration d'idarucizumab peut être envisagée en cas de concentration en dabigatran trop élevée (ou en cas de suspicion, si l'heure de la dernière prise est inconnue ou trop récente, en l'absence de dosage disponible en urgence).

Les experts rappellent que l'andexanet alpha n'est pas commercialisé en France et n'a pas été évalué dans cette indication ; il n'existe donc pas de réversion possible ni pour le rivaroxaban ni pour l'apixaban : l'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (qu'ils soient activés ou pas) est contre-indiquée dans l'AVC ischémique du fait de leur activité pro coagulante.

D'autres schémas décisionnels ont pu être proposés, comme par exemple celui de *Keplinger et al* (125) (cf Annexe 3) qui se base également sur une prise >48h et une clairance de la créatinine > 50 mL/min, puis le cas échéant sur le temps de thrombine pour le dabigatran ou l'INR pour le rivaroxaban et l'apixaban. Si le temps de thrombine est > 21 secondes (dabigatran) ou l'INR > 1,4 (rivaroxaban, apixaban), il faut se rapporter au dosage spécifique de l'AOD. Pour chaque molécule, deux seuils sont proposés : un seuil « bas » sécuritaire, et un seuil « haut » (entre le seuil bas et le seuil haut, la thrombolyse ne doit pas être réalisée sans l'évaluation du rapport bénéfice risque individuel). Ces seuils sont différents en fonction de la molécule considérée :

- 31 et 62 ng/mL pour le dabigatran (avec un aPTT <36 secondes pour le seuil haut) ;
- 20 et 91 ng/mL pour le rivaroxaban ;
- 21 et 40 ng/mL pour l'apixaban.

Les seuils proposés pour les dosages AOD sont donc hétérogènes en fonction des sources. Nous avons décidé de retenir le seuil de 30 ng /mL qui est un seuil sécuritaire, ainsi que le seuil de 50 ng/mL proposé par la SFNV et le GFHT.

d) Téléthrombolyse

(1) Généralités sur la téléthrombolyse

La télémédecine est une pratique médicale encadrée par la loi (*article 78 de la loi HPST n°2009-8979 et décret n°2010-1229 du 19 octobre 2010*). Le dispositif « télé AVC » est l'une des applications de la télémédecine, et il est défini par la circulaire *DGOS/R4/R3/PF3/2012/106 du 6 mars 2012*. Ce dispositif a permis aux structures qui ne disposent pas d'une UNV avec une astreinte 24/24h 7/7j d'avoir accès à une expertise neurovasculaire dans la prise en charge des patients AVC. Le neurologue contacté peut ainsi prendre à distance des décisions concernant la thrombolyse (mais également la thrombectomie mécanique).

Les premières expériences françaises datent de 2001, et le rapport HAS datant de juillet 2018 estime que les 2/3 du territoire sont couverts par le dispositif télé AVC. Ainsi, entre 2015 et 2017, le nombre d'établissements équipés du dispositif est passé de 112 à 200 (dont 134 établissements émetteurs, 48 destinataires et 18 émetteurs + destinataires). Ce rapport estime que les patients pris en charge par télémédecine représentaient 6,19% des AVC sur les données 2016 (données pondérées sur les volumes d'activité des établissements) (108). Le rapport HAS 2017 évaluant les indicateurs pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins dans la prise en charge initiale de l'AVC (basé sur les données de 2016) conclut à une amélioration de l'offre de soins sur l'ensemble du territoire grâce au dispositif télé AVC ; notamment par l'augmentation du nombre de patients bénéficiant d'une expertise neurovasculaire (126). Grâce à des délais de prise en charge plus rapides et à une augmentation du nombre de thrombolyse IV réalisées, mais également grâce à la sécurité du dispositif, le pronostic fonctionnel des patients n'est pas impacté par rapport à une prise en charge conventionnelle sans télémédecine (127).

(2) Téléthrombolyse en Nouvelle-Aquitaine

Nous allons nous concentrer ici sur la Région Nouvelle-Aquitaine. Selon le rapport HAS de Juillet 2018, la prise en charge par télé AVC est en augmentation : 116 téléthrombolyses sur 378 dossiers télé AVC au total (*données issues de l'ARS, sans plus de précisions concernant la période analysée*) (108).

Concernant le déploiement de la télémédecine AVC en Nouvelle-Aquitaine, le fonctionnement est conditionné par l'organisation des Groupements Hospitaliers Territoriaux (GHT). La région Nouvelle-Aquitaine comprend 12 GHT, chaque GHT étant composé d'un réseau d'établissements centrés autour d'un CHR ou CHU référent.

La Figure 10 illustre :

- les différents établissements hospitaliers des GHT ;
- les structures de prise en charge des AVC : UNV ou Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) spécialisés.

Groupements hospitaliers de territoire (GHT) en Nouvelle-Aquitaine



Source : Information GHT DOSA 03/2020
Cartographie : ARS NA/DSP/ Pôle études, statistiques et évaluation - 16/03/2020



Source : DREES - Enquête SAE 2015 - ARHGOS au 1er septembre 2016
Traitement : ARS NA - DSP, Pôle études, statistiques et évaluation
Cartographie : IGN / ESR | ©

Septembre 2017

Figure 10 : Organisation géographique en Nouvelle-Aquitaine

Source : ARS Nouvelle-Aquitaine

Afin de comprendre le déroulement pratique d'un avis téléthrombolyse en Nouvelle-Aquitaine, le D^r Pauline Renou a eu la gentillesse de me recevoir au sein de l'UNV du CHU de Bordeaux et de répondre à mes questions :

○ **Quelles sont les conditions de réalisation d'un avis télé médecine ?**

« Tout d'abord, si l'établissement hospitalier est situé à moins de 40 min de trajet de l'UNV la plus proche, on considère qu'il vaut mieux transférer directement le patient (C'est la raison pour laquelle les Cliniques de Bordeaux ne sont pas équipées pour la télé médecine AVC). Ensuite, il faut que le dispositif télé AVC soit installé dans l'établissement demandeur. »

○ **Qui donne les avis téléthrombolyse ?**

« Normalement, en journée, les établissements demandeurs s'adressent au Centre Hospitalier référent du GHT (qui possède au minimum une UNV de territoire). En nuit profonde, c'est-à-dire à partir de minuit, les demandes de plusieurs centres périphériques supplémentaires de la Région sont centralisées sur le CHU de Bordeaux. Il faut savoir que le CHU de Bordeaux peut parfois être amené à réaliser des avis même en journée pour des CH qui n'appartiennent pas à leur GHT, par exemple en cas de sous-effectifs dans les équipes de Neurologie. Ils sont également sollicités pour des deuxièmes avis ou pour les recours AVC par des établissements de toute la Région.

La liste des centres périphériques gérés par le CHU de Bordeaux en télé médecine n'est pas figée : elle évolue en fonction de l'ouverture ou de la fermeture des UNV, ainsi que des sous-effectifs potentiels.

En période de garde au CHU de Bordeaux, le neurologue sénior d'astreinte doit gérer l'ensemble des urgences neurologiques sur le CHU (AVC et autres) ainsi que les demandes de l'extérieur (qui regroupent les avis télé AVC mais également d'autres types d'avis). Cette multiplication des tâches peut se révéler très compliquée à gérer. »

○ **Comment se déroule l'avis en lui-même ?**

« Il existe une pièce dédiée aux avis télé AVC, au niveau de l'Unité de Soins Intensifs (USI) de l'UNV du CHU. Lorsqu'un patient est considéré comme une suspicion d'AVC par la régulation du centre 15, le neurologue d'astreinte est prévenu par téléphone afin d'orienter le patient vers l'établissement le plus proche géographiquement.

Quand le patient est orienté vers un établissement sans UNV, c'est le médecin urgentiste qui est chargé de la prise en charge initiale : interrogatoire (c'est ici que le traitement anticoagulant éventuel sera recueilli), examen clinique (établissement d'un premier score NIHSS, mesure de la pression artérielle), biologie (glycémie, hémostase) et imagerie (IRM si possible, sinon scanner). Une fois que ces informations sont réunies, l'urgentiste se connecte sur l'application dédiée (TelAVC®), remplit le dossier informatique et valide sa demande. Le neurologue d'astreinte est prévenu par téléphone que la demande est envoyée et se rend au plus vite dans la « pièce télé AVC ». Il se connecte à l'application sur laquelle il va pouvoir visualiser l'ensemble du dossier, notamment les données d'imagerie. Généralement elles n'ont pas pu être interprétées par le radiologue au préalable, étant donnée la rapidité de la procédure. Concrètement, cela signifie que la télédemande transmise devrait comporter les données concernant les dosages éventuels d'AOD effectués dans l'établissement périphérique afin d'orienter la décision du neurologue, ce qui impose une gestion de ces dosages biologiques en urgence absolue. Pendant ce temps, le patient a été installé par l'urgentiste de l'établissement périphérique dans une cabine reliée à une caméra mobilisable à distance par le neurologue (afin d'effectuer au mieux son examen clinique). Là, le neurologue détermine son propre NIHSS, et à partir de l'ensemble des données dont il dispose, va prendre une décision concernant la prise en charge du patient (par exemple : thrombolyse sur site puis transfert pour thrombectomie mécanique en UNV de recours). La téléthrombolyse éventuelle est effectuée sur ordonnance du neurologue d'astreinte. »

III. Objectifs de l'étude

L'objectif de notre étude est de déterminer si un patient sous AOD peut être éligible à la thrombolyse ou non, en l'absence de dosage spécifique sur site.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux données du CHU de Bordeaux concernant les avis télé AVC au CHU de Bordeaux sur la période 2018-2019, afin de placer la problématique dans un cadre concret et local.

Dans un second temps, nous avons étudié la correspondance entre les dosages spécifiques des AOD (activité anti-IIa pour le dabigatran et activité anti-Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban) et des tests plus « standards » détenus par la plupart des laboratoires d'hémostase. Ces tests doivent pouvoir être réalisés en urgence et permettre d'estimer l'activité anticoagulante du médicament chez un patient traité par AOD.

Les tests standards sélectionnés sont :

- Le temps de thrombine pour le dabigatran.
- L'activité anti-Xa calibrée Héparine (HNF dans cette étude) pour les xabans.

Une première étude succincte a été réalisée en début d'année 2019 au CHU de Bordeaux (novembre 2018 à mars 2019) sur la correspondance entre les activités anti-Xa HNF et AOD (incluant 30 dosages rivaroxaban et 139 dosages apixaban). Elle semblait prometteuse (*résultats non présentés dans ce travail*), mais nécessitait d'être renforcée par l'étude d'un plus grand nombre de données. De plus, compte tenu de la variabilité inter-réactif connue en hémostase, il nous semblait justifié d'effectuer aussi une étude de correspondance entre les activités anti-Xa locales et les dosages d'AOD, dans chaque centre périphérique impliqué dans les avis téléthrombolyse.

4 centres périphériques ont été sélectionnés après discussion avec les neurologues du CHU de Bordeaux, et les biologistes de ces sites ont accepté de participer à l'étude :

- Le laboratoire Exalab, site de Saint-Augustin à Bordeaux pour la réalisation des activités anti-Xa HNF (*pas de dosage du rivaroxaban ou de l'apixaban disponible en urgence*) qui traite les prélèvements du CH de Blaye.

- Le CH d'Arcachon (*pas de dosage du rivaroxaban ou de l'apixaban disponible en urgence*).
- Le CH de Langon (*dosage du rivaroxaban disponible mais pas de dosage de l'apixaban*).
- Le Laboratoire Accolab Sud-Ouest de Lesparre-Médoc, qui traite les prélèvements de la Clinique Mutualiste du Médoc (*pas de dosage du rivaroxaban ou de l'apixaban disponible en urgence*).

Nous avons d'abord cherché à établir une corrélation entre l'activité anti-Xa AOD et l'activité anti-Xa HNF au CHU de Bordeaux. Nous avons ensuite tenté de déterminer des cut-offs (CO) d'activité anti-Xa HNF correspondant aux seuils de 30 ng/mL et 50 ng/mL (seuils sélectionnés à partir des données de la littérature précédemment évoquées).

Cette démarche a ensuite été appliquée aux 4 centres périphériques inclus dans notre étude après avoir vérifié l'absence d'effet lié à la congélation prolongée (imposée par l'étude).

Le but est que les CO déterminés puissent aider les neurologues d'astreinte lorsqu'ils doivent rendre un avis téléthrombolyse pour un patient sous AOD accueilli dans un des centres ne possédant pas de dosage spécifique du rivaroxaban ou de l'apixaban.

DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES

I. Demandes télé AVC en Nouvelle-Aquitaine : données du CHU de Bordeaux

Les données ont été extraites de la base de données de télémédecine (application TelAVC®) pour la période 2018-2019 par les neurologues du CHU de Bordeaux. La saisie de ces données est réalisée directement par les médecins urgentistes des différents établissements périphériques au moment de la prise en charge des patients AVC. Les données récupérées ont été analysées grâce au logiciel Excel.

II. Sélection des données pour l'étude réalisée au CHU de Bordeaux

A. Dabigatran et temps de thrombine

Pour effectuer l'étude de la correspondance entre l'activité anti-IIa dabigatran et le temps de thrombine, une extraction informatique a été réalisée à partir du Système Informatique du Laboratoire (SIL) sur la période du 01/01/18 au 21/02/20, qui comprend :

- Pour la période du 01/11/19 au 21/02/20, tous les plasmas sur lesquels une activité anti-IIa dabigatran (quelle que soit la valeur du dosage) et un temps de thrombine ont été réalisés simultanément.
- Pour la période du 01/01/18 au 31/10/19, seuls les plasmas sur lesquels une activité anti-IIa dabigatran <30 ng/mL et un temps de thrombine ont été réalisés simultanément.

65 dosages de dabigatran ont ainsi été analysés, dont 32 dosages < 30 ng/mL (après exclusions de 2 dosages aberrants).

B. Xabans et activité anti-Xa HNF

Concernant les plasmas sélectionnés au CHU de Bordeaux pour effectuer l'étude de la corrélation entre l'activité anti-Xa AOD et l'activité anti-Xa HNF : un test reflex a été mis en place afin d'ajouter systématiquement une activité anti-Xa HNF (non basculée sur le dossier du patient) sur toutes les demandes d'activité anti-Xa rivaroxaban et apixaban.

Une extraction informatique a été réalisée sur l'automate d'hémostase sur la période du 01/03/19 au 20/11/19. Au total, 394 dosages de rivaroxaban et 748 dosages d'apixaban ont été extraits (soit en proportion, environ 35% de rivaroxaban et 65% d'apixaban), après exclusion d'1 dosage de rivaroxaban et de 3 dosages d'apixaban (échantillons non identifiés correctement ou résultats aberrants).

III. Réalisation des plasmathèques

A. CHU de Bordeaux

Sur la période du 08/07/19 au 19/12/19, des plasmas du CHU de Bordeaux sur lesquels :

- une activité anti-Xa AOD a été réalisée (rivaroxaban ou apixaban) ;
- nous avons rajouté une activité anti-Xa HNF ;

ont été congelés par les techniciens du poste Hémostase afin de constituer une plasmathèque.

Après réalisation des analyses, une double centrifugation (2100g, 10 min, 18°C) suivie d'un aliquotage en microtube ont été réalisés dans les 4h suivant le passage sur l'automate. 1 à 3 aliquots ont été constitués, contenant chacun au minimum 500 µl de plasma. Puis les aliquots ont été stockés provisoirement à -20°C pendant une durée maximale de 15 jours, avant d'être transférés dans un congélateur à -80°C.

Au 31/12/2019, nous avons pu congeler : 64 plasmas rivaroxaban et 114 plasmas apixaban. Ces plasmas ont été conservés dans l'optique d'étudier l'effet congélation et de compléter les plasmathèques des centres périphériques.

B. Laboratoire Exalab (CH de Blaye)

Les plasmas sélectionnés correspondent à des patients hospitalisés ou externes sous AOD (rivaroxaban ou apixaban), dont le traitement a directement été récupéré auprès du patient. La plasmathèque a été constituée entre septembre et octobre 2019. Les prélèvements ont été aliquotés après double centrifugation (2200g, 12min, 15-25°C). Ils ont ensuite été congelés à -20°C dans les 4 à 8h suivant l'heure du prélèvement, en attendant leur transfert au CHU, où ils ont été stockés à -80°C dès leur arrivée.

Au total, 28 plasmas rivaroxaban et 29 plasmas apixaban ont pu être recueillis (à noter que 3 plasmas apixaban ont dû être écartés de l'étude *a priori* : 2 plasmas pour lesquels l'activité anti-Xa HNF n'a pas pu être réalisée à Exalab et 1 plasma pour lequel l'activité anti-Xa AOD était en échec au CHU du fait d'une lipémie très importante).

C. CH d'Arcachon

Les plasmas sélectionnés correspondent à des patients hospitalisés sous AOD (rivaroxaban ou apixaban), dont le traitement a été récupéré grâce au dossier patient informatisé.

La plasmathèque a été constituée entre janvier et février 2020. Les prélèvements ont été aliquotés après simple centrifugation (2000g, 15min, 18-22°C).

Ils ont ensuite été congelés à -20°C dans les 6h suivant l'heure du prélèvement, en attendant leur transfert au CHU, où ils ont été stockés à -80°C dès leur arrivée.

Au total, 13 plasmas rivaroxaban et 34 plasmas apixaban ont pu être recueillis.

D. CH de Langon

Les plasmas sélectionnés correspondent à des patients hospitalisés ou externes sous AOD (rivaroxaban ou apixaban), dont le traitement a été récupéré sur la prescription.

La plasmathèque a été constituée entre octobre et décembre 2019. Les prélèvements ont été aliquotés après double centrifugation (2200g, 12min, 22°C).

Ils ont ensuite été congelés à -20°C dans les 4 à 6h suivant l'heure du prélèvement, en attendant leur transfert au CHU, où ils ont été stockés à -80°C dès leur arrivée.

Au total, 35 plasmas rivaroxaban et 50 plasmas apixaban ont pu être recueillis.

E. Laboratoire Accolab Sud-Ouest (Clinique Mutualiste du Médoc)

Les plasmas sélectionnés correspondent à des patients hospitalisés ou externes sous AOD (rivaroxaban ou apixaban), dont le traitement a été récupéré soit sur la prescription soit auprès du patient.

La plasmathèque a été constituée entre novembre 2019 et mars 2020. Les prélèvements ont été aliquotés après simple centrifugation (2500g, 15min, 18°C). Ils ont ensuite été congelés à -20°C dans les 4h suivant l'heure du prélèvement. Deux aliquots ont été constitués pour chaque plasma :

- 1 aliquot stocké à -20°C en attendant le transfert au CHU (puis stockage à -80°C dès l'arrivée) ;
- 1 aliquot stocké à -20°C pour réalisation de l'activité anti-Xa HNF « locale » en une seule série.

Au total, 19 plasmas rivaroxaban et 26 plasmas apixaban ont pu être recueillis (à noter que 2 plasmas rivaroxaban ont dû être écartés *a priori*, car en quantité insuffisante pour réaliser l'activité anti-Xa AOD au CHU).

IV. Méthodes de dosages utilisées

A. CHU de Bordeaux

Les tests d'hémostase ont tous été réalisés sur l'ACL TOP® 750 LAS (Werfen) de Pellegrin.

Dabigatran :

- Activité anti-IIa dabigatran : réactif **Direct Thrombin Inhibitor Assay HemosIL®** Werfen, qui est un temps de thrombine dilué.
- Temps de thrombine : réactif **STA Thrombin®** Stago.

Les mesures ont été réalisées sur plasma frais, dans les 6h suivant l'heure du prélèvement, après centrifugation des tubes (centrifugeuse du Laboratoire d'Urgence : 2100g, 10 min, 18°C ou centrifugeuse de chaîne automatisée : 2500g, 10 min, 18°C).

Rivaroxaban et apixaban

L'activité anti-Xa AOD et l'activité anti-Xa HNF ont été réalisées grâce au réactif **Liquid Anti-Xa HemosIL®** Werfen qui est un test chromogénique, avec utilisation de calibrants spécifiques à chaque activité anti-Xa (HNF, rivaroxaban, apixaban). La limite supérieure de linéarité est de 2,0 UI/mL pour l'activité anti-Xa HNF. Pour les AOD, l'automate effectue une dilution automatique à partir de 500 ng/mL (limite supérieure de linéarité à 2000 ng/mL).

- Pour les plasmas issus du CHU de Bordeaux, les mesures ont été réalisées sur plasma frais, dans les 6h suivant l'heure du prélèvement, après centrifugation des tubes (centrifugeuse du Laboratoire d'Urgence : 2100g, 10 min, 18°C ou centrifugeuse de chaîne automatisée : 2500g, 10 min, 18°C).
- Pour les plasmas sélectionnés parmi la plasmathèque de Bordeaux pour étude de l'effet congélation ainsi que pour les plasmas issus des 4 centres périphériques, les aliquots stockés à -80°C ont été décongelés rapidement au bain-marie à 37°C (pendant 4 à 5 minutes) avant réalisation des analyses.

Pour chaque plasma, une activité anti-Xa AOD et une activité anti-Xa HNF ont été dosées.

B. Laboratoire Exalab (CH de Blaye)

Le dosage d'anti-Xa HNF a été réalisé sur l'automate ACL TOP® 550 ou ACL TOP® 750 (Werfen), grâce au réactif **Liquid Anti-Xa HemosIL®** de Werfen. Le dosage a été réalisé sur plasma frais dans les 4 à 8h suivant l'heure du prélèvement.

C. CH d'Arcachon

Le dosage d'anti-Xa HNF a été réalisé sur l'automate ACL TOP® 500 (Werfen), grâce au réactif **Liquid Anti-Xa HemosIL®** de Werfen. Le dosage a été réalisé sur plasma frais dans les 4 à 6h suivant l'heure du prélèvement.

D. CH de Langon

Le dosage d'anti-Xa HNF a été réalisé sur l'automate STA R Max® ou l'automate STA Compact Max® (Stago), grâce au réactif **STA-Liquid Anti-Xa®** de Stago, dont la limite

supérieure de linéarité est fixée à 1,1 UI/mL pour le dosage des HNF. Le dosage a été réalisé sur plasma frais dans les 6h suivant l'heure du prélèvement.

E. Laboratoire Accolab Sud-Ouest (Clinique Mutualiste du Médoc)

Le dosage d'anti-Xa HNF a été réalisé sur l'automate STA Compact Max® (Stago), grâce au réactif **STA-Liquid Anti-Xa®** de Stago. Le dosage a été réalisé en différé sur l'aliquot de plasma congelé.

La Figure 11 rappelle le type de réactif utilisé dans chacun des centres afin d'effectuer le dosage de l'activité anti-Xa HNF.

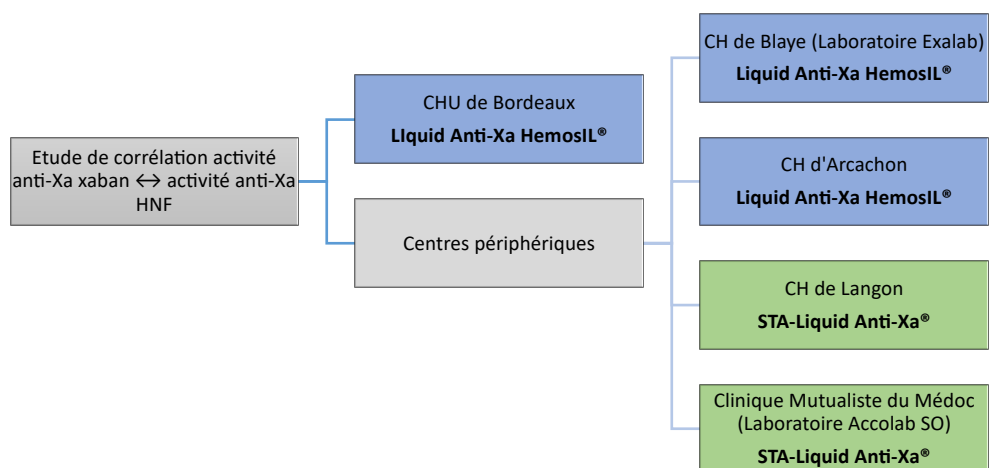


Figure 11 : Répartition des réactifs anti-Xa HNF dans les centres

V. Analyse des données

A. Étude menée au CHU de Bordeaux

L'étude de la corrélation entre l'activité anti-Xa AOD et l'activité anti-Xa HNF a été réalisée grâce au logiciel Excel, par établissement de courbes de modélisation (modélisation linéaire et modélisation polynomiale de degré 3).

Les courbes de corrélation précédemment établies ont permis l'établissement de cut-offs (CO) d'activité anti-Xa HNF correspondant aux seuils de 30 et 50 ng/mL pour chaque AOD. **Le CO proposé correspond toujours à l'anti-Xa HNF la plus haute permettant de conserver une activité anti-Xa AOD strictement inférieure au seuil considéré : il s'agit donc d'un CO « inclusif ».**

Les CO ont également été étudiés par une autre méthode, dite « épidémiologique ».

Le critère « maladie » a été fixé comme étant une concentration en AOD ≥ 30 ng/mL ou ≥ 50 ng/mL selon le seuil étudié. Le critère « positif » a été fixé comme étant une activité anti-Xa HNF $>$ au CO choisi (en UI/mL).

Grâce au logiciel Excel, des formules conditionnelles ont permis de déterminer la proportion de vrais positifs (VP), faux positifs (FP), vrais négatifs (VN) et faux négatifs (FN) : catégories définies dans le Tableau 8.

A partir de ces catégories, la sensibilité et la spécificité ont été calculées selon les formules :

$$\text{Sensibilité} = \text{VP}/(\text{VP}+\text{FN})$$

$$\text{Spécificité} = \text{VN}/(\text{VN}+\text{FP})$$

	AOD < seuil	AOD \geq seuil
HNF \leq cut-off	Vrai négatif (VN)	Faux négatif (FN)
HNF > cut-off	Faux positif (FP)	Vrai positif (VP)

Tableau 8 : Définition des catégories de patients

Le faux positif correspond donc à un patient pour qui la concentration en AOD a été surestimée, et pour qui la thrombolyse aurait été écartée à tort, ce qui représente une perte de chance.

Le faux négatif correspond à un patient pour qui la concentration en AOD a été sous-estimée, et qui aurait donc été thrombolysé avec un risque hémorragique potentiel.

Des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont également été réalisées grâce au logiciel Prism®, afin d'évaluer les aires sous la courbe et de confirmer les CO choisis précédemment.

B. Étude de l'effet congélation

Avant d'exploiter les plasmas des centres périphériques, nous avons cherché à savoir si les valeurs des dosages (activités anti-Xa rivaroxaban, apixaban et HNF) étaient significativement impactées ou non par la congélation.

Pour ce faire, 15 échantillons de rivaroxaban et 25 échantillons d'apixaban ont été sélectionnés parmi la plasmathèque du CHU de Bordeaux, avec des valeurs de dosages réparties sur l'ensemble de la gamme de mesure pour les deux types d'activité anti-Xa (AOD et HNF).

La comparaison entre les activités anti-Xa AOD et HNF sur plasma frais et sur plasma congelé a été réalisée grâce au logiciel Excel, par construction d'un test de Bland-Altman, après vérification de la normalité par un test de Shapiro-Wilk effectué grâce au logiciel XLSTAT®.

C. Extension de l'étude aux centres périphériques

Comme pour le CHU de Bordeaux, la corrélation entre l'activité anti-Xa AOD et l'activité anti-Xa HNF a été étudiée grâce à des courbes de modélisation (linéaire et polynomiale de degré 3). Les CO d'activité anti-Xa HNF ont également pu être calculés à partir des équations des courbes de modélisation obtenues.

Après exploitation des résultats, les gammes de mesure obtenues à partir des 4 plasmathèques des centres périphériques avaient toutes en commun le fait de ne pas comporter assez de valeurs proches des seuils décisionnels de 30 et 50 ng/mL.

Afin de ne pas choisir un intervalle arbitraire autour de ces seuils, des valeurs proches ont été définies à l'aide des incertitudes de mesure des AOD calculées pour le CHU de Bordeaux sur les années 2018 et 2019.

- Pour le rivaroxaban, l'incertitude de mesure étant fixée à 15,6% ; cela donne des intervalles arrondis à 30 ng/mL +/- 5 ng/mL soit **[25-35] ng/mL** et 50 ng/mL +/- 8 ng/mL soit **[42-58] ng/mL**.
- Pour l'apixaban, l'incertitude de mesure étant fixée à 13,1% ; cela donne des intervalles arrondis à 30 ng/mL +/- 4 ng/mL soit **[26-34] ng/mL** et 50 ng/mL +/- 7 ng/mL soit **[43-57] ng/mL**.

Ainsi, tous les plasmas dont l'activité anti-Xa AOD dosée au CHU est comprise dans ces intervalles ont été considérés comme étant proches des seuils décisionnels.

Pour déterminer les CO dans les centres périphériques, du fait du nombre insuffisant d'échantillons répondant aux critères précédemment définis, nous n'avons utilisé que la méthode de calcul à partir de l'équation de la courbe de modélisation.

Ces CO ont ensuite été confrontés aux valeurs mesurées d'activité anti-Xa HNF obtenues dans les centres périphériques pour les plasmas dont l'activité anti-Xa AOD est proche des seuils décisionnels.

TROISIEME PARTIE : RESULTATS

I. Téléthrombolyse en Nouvelle-Aquitaine : données du CHU de Bordeaux

A. Données générales

Sur les années 2018 et 2019, 833 dossiers de télémédecine AVC (regroupant tous les types de demande) ont été extraits de la base de données du CHU de Bordeaux. Après exclusion des demandes « doublons », c'est-à-dire concernant le même patient, le même jour, dans un intervalle de temps rapproché, 752 dossiers au total ont été retenus.

Sur ces 752 dossiers :

- 358 dossiers concernent l'année 2018 et 394 dossiers concernent l'année 2019. Lorsque l'on calcule la répartition mensuelle du nombre de demandes, on obtient environ 31 demandes par mois (soit 1 demande par jour en moyenne). La répartition mensuelle détaillée est présentée dans la Figure 12.
- Concernant le sex-ratio, bien qu'il soit proche de 1, il existe une légère prédominance masculine : 50,8% d'hommes pour 47,6% de femmes (sexe non renseigné pour 1,6%).
- L'âge moyen des patients est de 70,9 ans, pour une médiane à 74,3 ans. Le patient le plus jeune a 11 ans, le plus âgé a 98 ans.
- Concernant le type d'imagerie utilisée sur le site émetteur de la demande, il a été renseigné dans 89% des cas. Il s'agit majoritairement de l'IRM (61,6%), suivie par le scanner (35,3%) (modalités « autres » non identifiées dans 3% des cas renseignés).

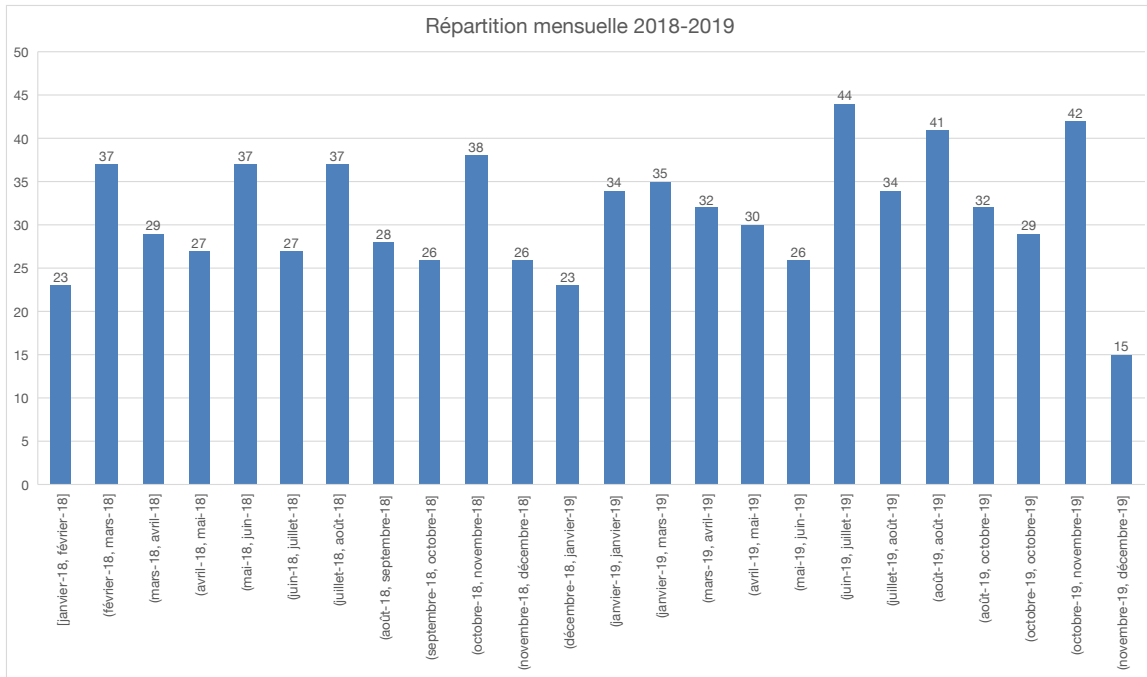


Figure 12 : Répartition mensuelle des demandes télé AVC 2018-2019

Concernant la provenance de ces dossiers, la répartition des sites expéditeurs est représentée dans la Figure 13. On peut voir que le principal centre sollicitateur est le CH de Langon, suivi par le CH d’Arcachon et la Clinique Mutualiste du Médoc. Il existe ensuite plusieurs centres qui sollicitent le CHU de Bordeaux de façon moins régulière (CH d’Agen, CH de Blaye, CH de Villeneuve-sur-Lot, CH de Marmande, CH de Bergerac, CH de Sarlat...).

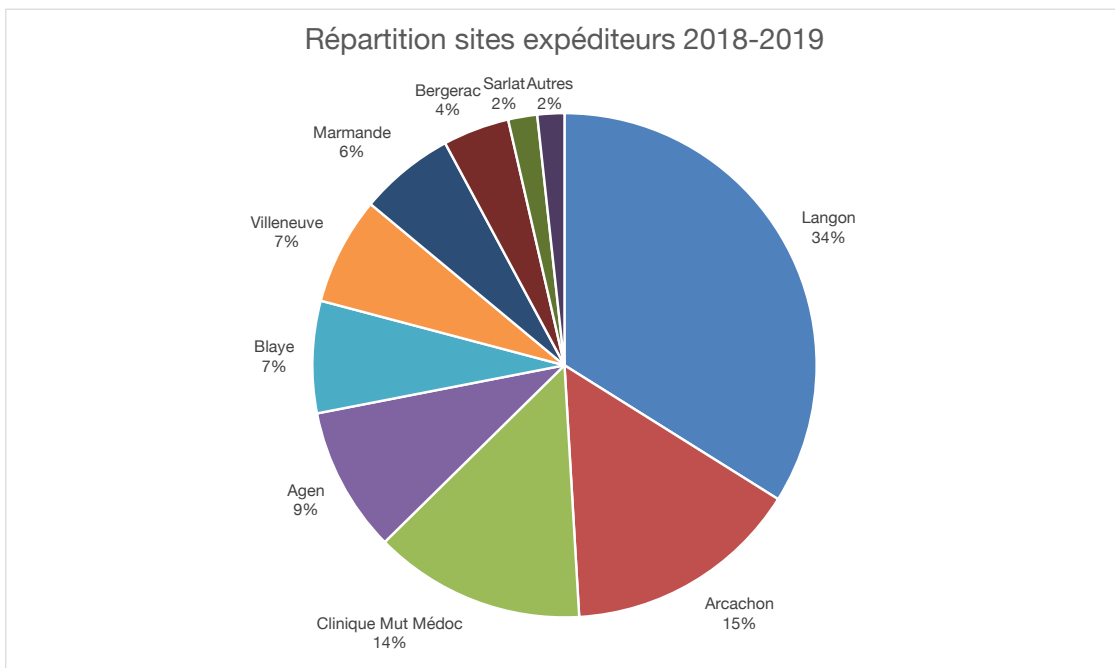


Figure 13 : Répartition des sites expéditeurs de demandes télé AVC 2018-2019

Nous nous sommes ensuite intéressés plus précisément au diagnostic posé, afin d'en extraire les AVC ischémiques.

Le diagnostic a été rapatrié informatiquement pour 345 dossiers sur les 752 au total (soit 46% des dossiers extraits). La répartition des diagnostics sur ces 345 dossiers est présentée dans la Figure 14. Le diagnostic renseigné est AIC (= AVC ischémique) dans 69% des cas (237 dossiers). Les 31% restants se divisent comme suit : autre cause non vasculaire dans 9% des cas, diagnostic dit « inconnu » dans 8% des cas, AIT dans 7% des cas, hémorragie intracérébrale dans 2% des cas, autre cause vasculaire dans 1% des cas. A noter que dans 4% des cas, le diagnostic ne correspond à aucune de ces possibilités.

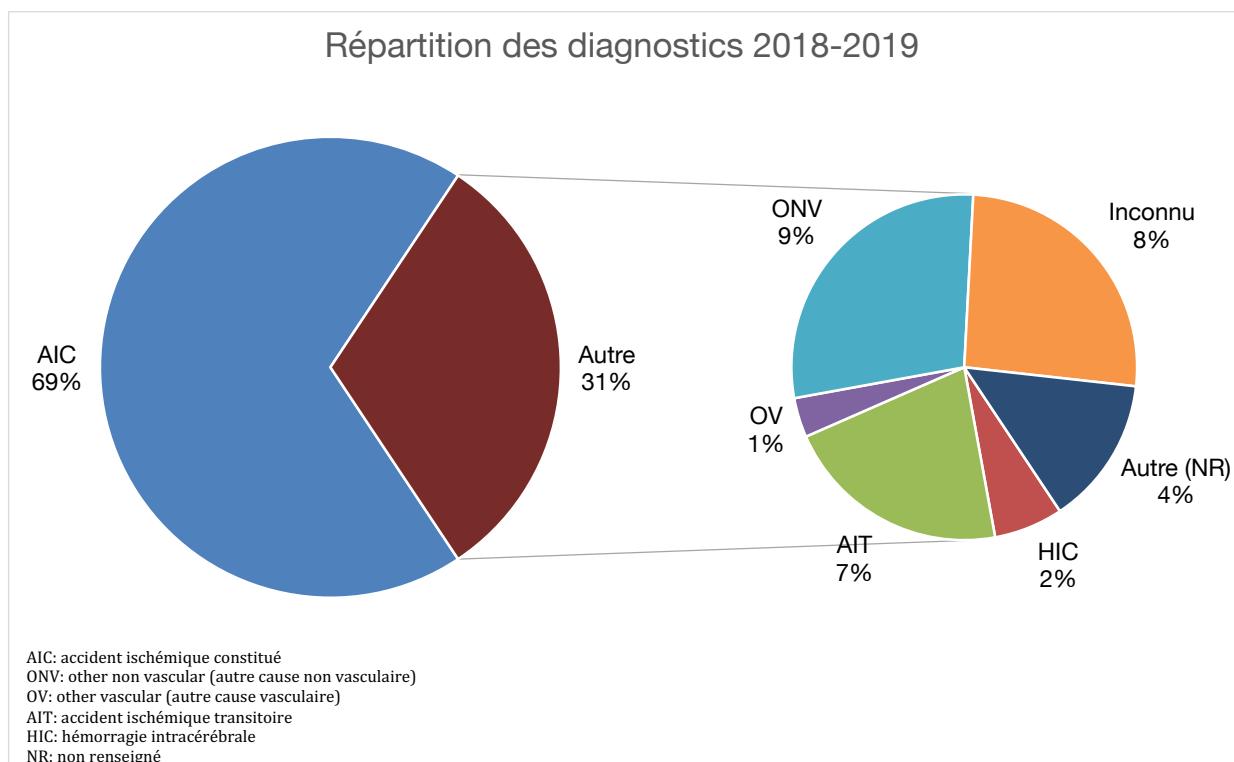


Figure 14 : Répartition des diagnostics télé AVC 2018-2019

B. Données concernant les téléthrombolyse

Nous nous sommes intéressés aux 237 diagnostics d'AIC ; seuls patients susceptibles de bénéficier d'une thrombolyse :

- 107 dossiers « avec thrombolyse », soit 45% des AIC renseignés.
- 121 dossiers « sans thrombolyse », soit 51% des AIC renseignés.
- 9 dossiers pour lesquels la décision concernant la thrombolyse est incertaine (soit parce qu'il existe des informations contradictoires au niveau du dossier extrait informatiquement, soit parce que la date et/ou l'heure de la thrombolyse renseignée ne sont pas cohérentes) soit 4% des AIC renseignés.

Afin de synthétiser l'ensemble de la démarche réalisée, nous avons regroupé les données obtenues grâce à un diagramme de flux présenté dans la Figure 15.

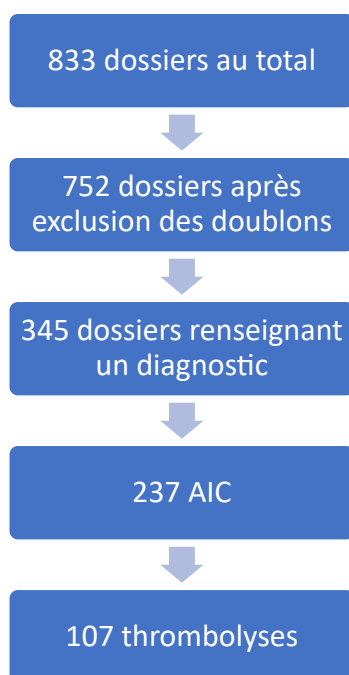


Figure 15 : Diagramme de flux du traitement des données télé AVC 2018-2019

C. Données concernant les AOD

Sur les 752 dossiers au total, 464 renseignent le critère « NACO » correspondant au traitement par AOD (soit 62% des dossiers environ).

On retrouve 30 dossiers pour lesquels le patient est traité par AOD, soit 6,5% des dossiers pour lesquels le critère est renseigné : 15 patients sous apixaban (50%), 11 patients sous rivaroxaban (37%), 3 patients sous dabigatran (10%) et 1 patient pour lequel le nom de l'AOD n'est pas renseigné (mais il est mentionné « arrêt récent »).

D. Renseignements concernant les centres périphériques non inclus dans l'étude

Lors de cette extraction informatique, nous avons identifié des centres périphériques supplémentaires non inclus dans notre étude de départ, pour lesquels il serait intéressant de savoir si les dosages spécifiques sont disponibles sur place, et si non, quels tests alternatifs sont utilisés.

Les informations que nous avons pu recueillir auprès des biologistes de quelques-uns de ces sites sont regroupées dans le Tableau 9 ci-dessous.

	CH Agen	CH Villeneuve-sur-Lot	CH de Marmande	CH de Bergerac	CH de Périgueux
Dosages spécifiques AOD disponibles en urgence (24/24h, 7/7j)	Oui Xarelto® <30' Eliquis® <30' Pradaxa® <60'	Non Dosages envoyés sur le site d'Agen donc délai d'environ 1H.	Non Dosage Xarelto® uniquement mais non disponible en urgence.	Non	Oui Xarelto® Eliquis® Pradaxa®
Remarques	Pour le Pradaxa®, réactifs non prêts à l'emploi donc délai plus allongé (demandes de dosages rares).	Demandes de dosages AOD très rares.	Activité anti-Xa HNF disponible en urgence. Pas de temps de thrombine.	Activité anti-XA HNF disponible en urgence. Pas de temps de thrombine.	Délai <30' possible si labo prévenu au moment du prélèvement.

Tableau 9 : Données concernant les centres périphériques en Nouvelle-Aquitaine

II. AOD ET TESTS D'HEMOSTASE, ETUDE DE CORRESPONDANCE AU LABORATOIRE

A. Dabigatran et temps de thrombine

La Figure 16 représente le temps de thrombine obtenu pour différentes concentrations en dabigatran (activité anti-IIa dabigatran exprimée en ng/mL), classé en 3 catégories différentes illustrées par des couleurs.

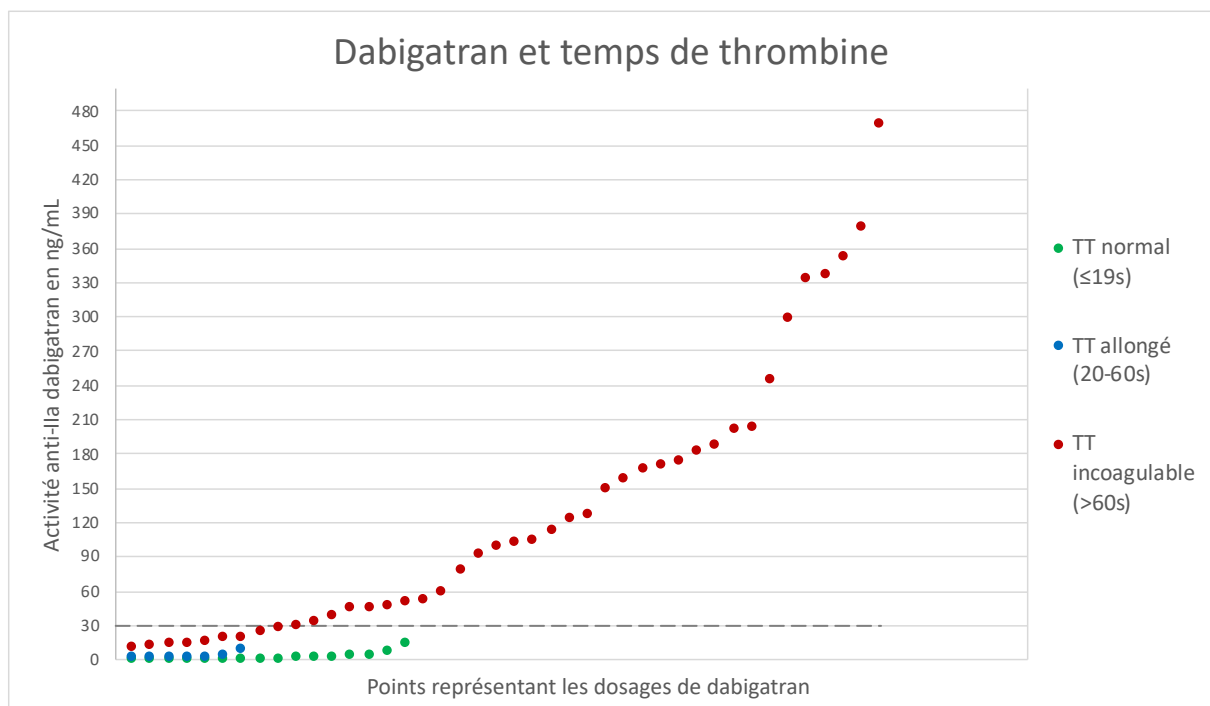


Figure 16 : Relation entre le dabigatran et le temps de thrombine

En étudiant la relation entre l'activité anti-IIa dabigatran et le TT sur les plasmas sélectionnés au CHU de Bordeaux, on constate que des concentrations très faibles (inférieures à la limite de quantification de 30 ng/mL) sont capables d'allonger le TT voire de le rendre incoagulable.

Sur la base de ces résultats, on peut dire qu'un TT mesurable (≤ 60 secondes) exclut une concentration en dabigatran > 30 ng/mL. En revanche, un TT > 60 secondes ne nous permet pas de quantifier l'activité anticoagulante de l'AOD, ni même d'affirmer que la concentration en dabigatran est forcément supérieure au seuil de 30 ng/mL.

B. Xabans et activité anti-Xa HNF

1. Résultats du CHU de Bordeaux

a) Corrélation entre les activités anti-Xa AOD et HNF

Afin de sélectionner la représentation graphique la plus fiable, plusieurs courbes de corrélation ont été réalisées.

Nous nous sommes d'abord intéressés à la gamme de mesure considérée.

- Pour l'activité anti-Xa AOD :
 - Nous n'avons pas d'échantillons au-dessus de la limite supérieure de linéarité. Cependant, les valeurs > 500 ng/mL (correspondant à des valeurs obtenues après dilution automatique par l'automate) s'éloignent visuellement des différentes courbes de modélisation (*représentations graphiques non présentées*). Ces valeurs correspondent à des situations de surdosage et ne sont pas pertinentes pour notre étude, nous avons donc décidé de les exclure des corrélations (soit exclusion de 4 dosages de rivaroxaban et de 6 dosages d'apixaban).
 - Concernant les dosages <30 ng/mL (inférieurs à la limite de quantification) nous avons fait le choix de les conserver puisque notre étude s'intéresse particulièrement aux valeurs basses, proches des seuils décisionnels.
- Pour l'activité anti-Xa HNF :
 - La limite supérieure de linéarité de l'activité anti-Xa HNF est de 2,00 UI/mL, ce qui correspond à des valeurs d'AOD situées entre 200 et 300 ng/mL. Des courbes ont été réalisées soit en intégrant (*Plage de mesure 1*), soit en excluant les activités anti-Xa HNF $> 2,00$ UI/mL (exclusion de 37 activités anti-Xa HNF pour le rivaroxaban et de 57 activités anti-Xa HNF pour l'apixaban ; *Plage de mesure 2*).
 - Concernant les dosages $<0,10$ UI/mL (inférieurs à la limite de quantification), ils ont été conservés pour les mêmes raisons que les activités anti-Xa AOD basses.

Nous avons ensuite expérimenté deux modélisations différentes : le modèle linéaire et le modèle polynomial de degré 3.

Les coefficients de corrélation en fonction de la courbe de modélisation et de la plage de mesure utilisée pour l'activité anti-Xa HNF sont présentés dans le Tableau 10.

	Plage de mesure 1 AOD ≤500 ng/mL		Plage de mesure 2 AOD ≤500 ng/mL; HNF ≤2,00 UI/mL	
	Modélisation linéaire	Modélisation polynomiale de degré 3	Modélisation linéaire	Modélisation polynomiale de degré 3
Rivaroxaban	R ² =0,988	R ² =0,993	R ² =0,969	R ² =0,992
Apixaban	R ² =0,987	R ² =0,995	R ² =0,981	R ² =0,993

Tableau 10 : Synthèse des modélisations utilisées (CHU de Bordeaux)

Quelles que soient la molécule étudiée et la courbe de modélisation considérée, le fait d'inclure les valeurs d'activité anti-Xa HNF supérieures à la limite de linéarité n'altère pas la puissance de la corrélation et permet d'inclure davantage de points donc d'améliorer la robustesse de la modélisation.

Quelles que soient la molécule étudiée et la plage de mesure considérée, la modélisation polynomiale de degré 3 donne une meilleure corrélation que la modélisation linéaire.

Nous avons donc choisi de retenir les courbes de corrélation établies grâce à la **modélisation polynomiale de degré 3**, sur la **plage de mesure 1** (excluant uniquement les dosages AOD >500 ng/mL).

Ces courbes sont représentées pour chacune des deux molécules dans la Figure 17.

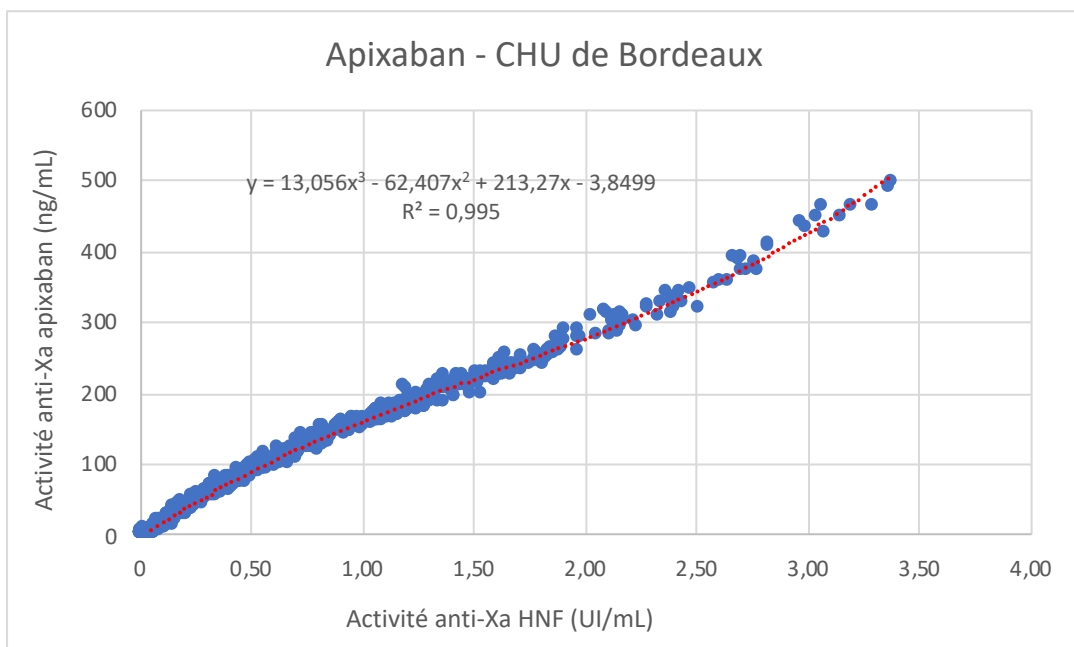
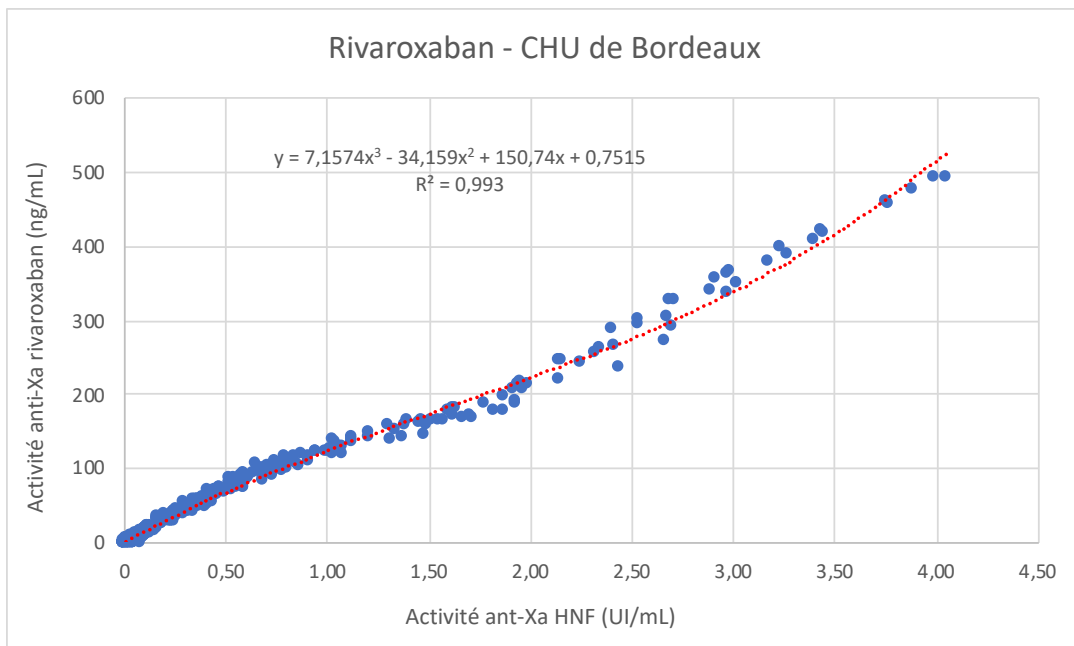


Figure 17 : Modélisation polynomiale de degré 3 (Bordeaux)

b) Cut-offs

Deux méthodes ont été utilisées :

- Calcul de la valeur d'activité anti-Xa HNF la plus haute permettant de conserver une concentration en AOD strictement inférieure au seuil décisionnel grâce à l'équation cubique de la courbe de corrélation précédemment établie. Cette méthode ne tient pas compte des faux positifs ou faux négatifs potentiels, donc elle n'intègre pas la notion de rapport bénéfice risque.
- Étude des CO par la méthode épidémiologique : calcul de la sensibilité et de la spécificité avec intégration de la notion de rapport bénéfice risque.

- **Méthode 1 (calcul à partir de l'équation)**

Les résultats des CO obtenus à partir de la courbe de modélisation sont présentés dans le Tableau 11.

	Cut-off anti-Xa HNF en UI/mL - seuil à 30 ng/mL	Cut-off anti-Xa HNF en UI/mL - seuil à 50 ng/mL
Rivaroxaban	0,19	0,34
Apixaban	0,16	0,27

Tableau 11 : Cut-offs Méthode 1 (Bordeaux)

- **Méthode 2 (épidémiologique)**

La synthèse des résultats concernant la sensibilité et la spécificité calculées pour les différents CO sont présentés dans la Figure 18 pour le rivaroxaban et la Figure 19 pour l'apixaban. Les tableaux détaillés comprenant les indices de confiance à 95% pour chaque CO peuvent être consultés en Annexe 4.

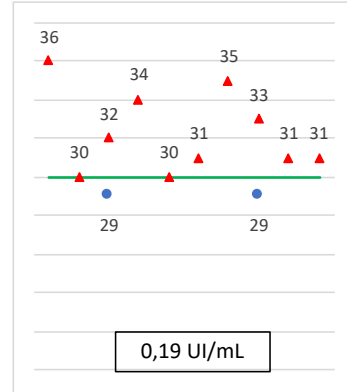
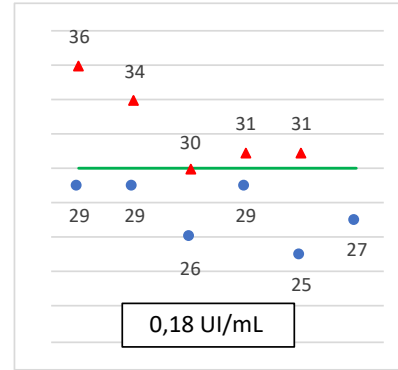
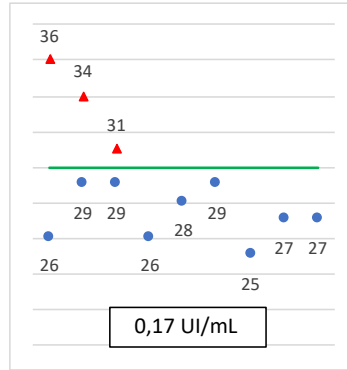
Les plages étudiées vont du CO le plus « sécuritaire » (sensibilité à 100%) au CO le plus « risqué » (spécificité à 100%). Lorsque l'activité anti-Xa HNF est située en dessous du CO sécuritaire, tous les patients auront une concentration en AOD inférieure au seuil

décisionnel. En revanche, lorsqu'elle est située au-dessus du CO risqué, tous les patients auront une concentration en AOD supérieure au seuil décisionnel.

Pour chaque AOD et chaque seuil, les CO les plus intéressants (meilleures sensibilité et spécificités combinées) sont grisés et le CO sélectionné est en gras. Pour les CO grisés, la répartition des faux négatifs et des faux positifs est représentée graphiquement.

Le choix a été effectué en tenant compte à la fois du nombre de faux négatifs et faux positifs (grâce aux valeurs de sensibilité et de spécificité), et de leurs valeurs.

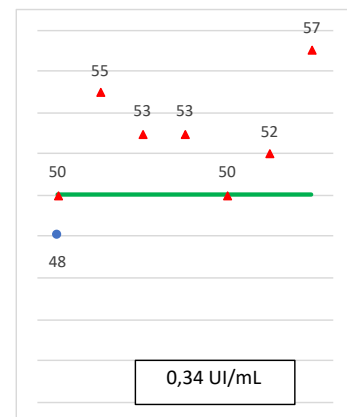
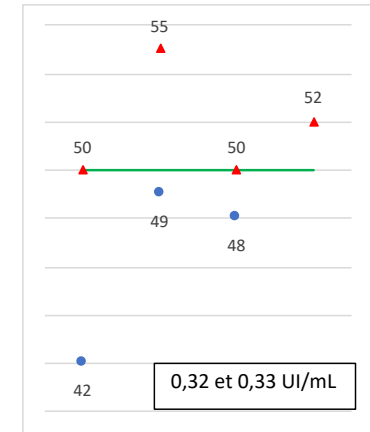
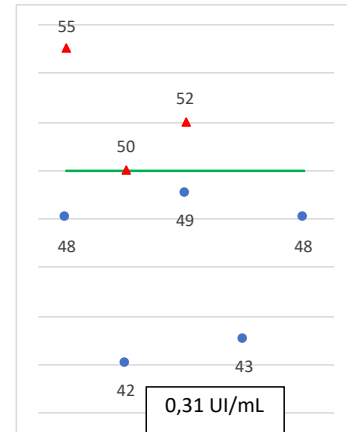
Rivaroxaban – seuil à 30 ng/mL		
Cut-off AXA HNF (UI/mL)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
0,15	100	92,1
0,16	99,5	94,9
0,17	98,6	94,9
0,18	97,7	96,6
0,19	95,4	98,9
0,20	94,5	98,9
0,21	93,5	98,9
0,22	92,2	98,9
0,23	90,8	99,4
0,24	90,3	100



Graphes représentant les valeurs des faux négatifs et faux positifs pour les cut-offs intéressants

- ▲ Faux négatifs
- Faux positifs
- Seuil

Rivaroxaban – seuil à 50 ng/mL		
Cut-off AXA HNF (UI/mL)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
0,28	100	96,3
0,29	99,4	96,8
0,30	99,4	97,2
0,31	98,3	97,7
0,32	97,7	98,6
0,33	97,7	98,6
0,34	96,0	99,5
0,35	94,9	99,5
0,36	93,8	99,5
0,37	92,1	99,5
0,38	90,4	99,5
0,39	89,8	99,5
0,40	89,3	100

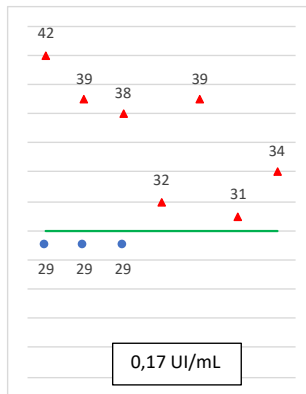
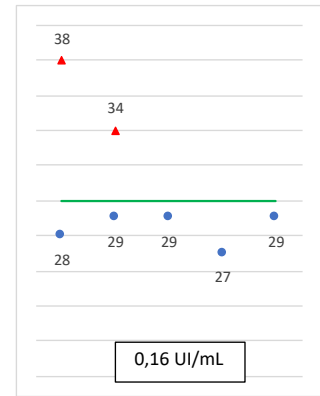
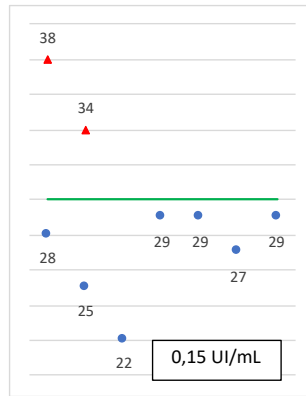


Graphes représentant les valeurs des faux négatifs et faux positifs pour les cut-offs intéressants

- ▲ Faux négatifs
- Faux positifs
- Seuil

Figure 18 : Étude épidémiologique des cut-offs (rivaroxaban)

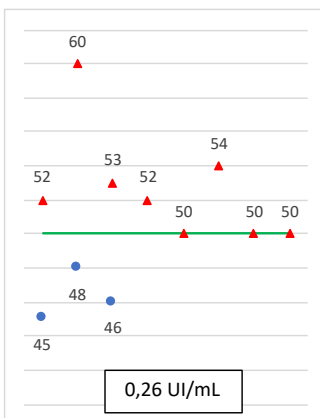
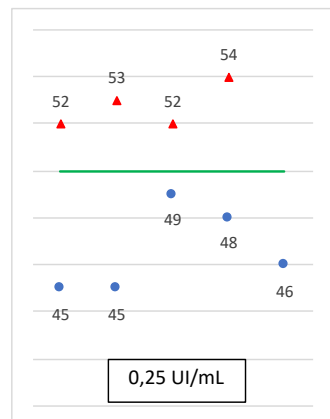
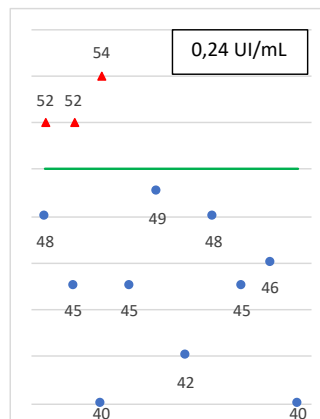
Apixaban – seuil à 30 ng/mL		
Cut-off AXA HNF (UI/mL)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
0,14	100	93,1
0,15	99,7	96,0
0,16	99,7	97,1
0,17	98,8	98,3
0,18	97,9	98,3
0,19	96,7	99,4
0,20	95,3	100



Graphes représentant les valeurs des faux négatifs et faux positifs pour les cut-offs intéressants

▲ Faux négatifs
● Faux positifs
— Seuil

Apixaban – seuil à 50 ng/mL		
Cut-off AXA HNF (UI/mL)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
0,22	100	89,8
0,23	99,8	93,0
0,24	99,4	95,9
0,25	99,2	98,0
0,26	98,4	98,8
0,27	98,0	98,8
0,28	98,0	100



Graphes représentant les valeurs des faux négatifs et faux positifs pour les cut-offs intéressants

▲ Faux négatifs
● Faux positifs
— Seuil

Figure 19 : Étude épidémiologique des cut-offs (apixaban)

Les courbes ROC obtenues pour chacune des molécules et des seuils décisionnels réalisées à l'aide du logiciel Prism® présentent toutes une excellente aire sous la courbe, supérieure à 0,99 (courbes représentées en Annexe 4).

- **Synthèse des deux méthodes**

Le Tableau 12 résume les différents cut-offs en UI/mL proposés selon les deux méthodes.

	Cut-off pour le seuil à 30 ng/mL		Cut-off pour le seuil à 50 ng/mL	
	Méthode 1 courbe	Méthode 2 épidémiologie	Méthode 1 courbe	Méthode 2 épidémiologie
Rivaroxaban	0,19	0,18	0,34	0,33
Apixaban	0,16	0,16	0,27	0,25

Tableau 12 : Cut-offs Méthode 1 et 2 (Bordeaux)

Les valeurs obtenues à partir des deux méthodes sont très proches : à 0,02 UI/mL près au maximum dans le sens d'une surestimation par la méthode utilisant l'équation cubique de la courbe de modélisation.

Quels que soient la méthode et le seuil considéré, les CO sont plus bas pour l'apixaban que pour le rivaroxaban.

2. Étude de l'effet congélation

Les recommandations 2017 du GHFT concernant la stabilité des paramètres d'hémostase à différentes températures de conservation ne mentionnent pas la congélation à long terme des AOD (128). Une étude a montré que les activités anti-Xa rivaroxaban et apixaban sont stables à -20°C pendant 30 jours (129). Les échantillons ont été conservés à -20°C pendant des durées excédant 30 jours dans les centres périphériques, le temps de la constitution des plasmathèques ; puis stockés à -80°C au CHU avant le dosage de l'activité anti-Xa AOD. Il est donc indispensable de vérifier l'absence d'effet significatif lié à la congélation prolongée des échantillons sur les activités anti-Xa rivaroxaban et apixaban. Le Laboratoire Accolab SO de Lesparre ayant réalisé son activité anti-Xa HNF sur plasma congelé, il est également nécessaire d'étudier l'impact potentiel sur ce dosage.

Après décongélation, les plasmas sélectionnés ont été dosés en activités anti-Xa AOD et HNF, puis ces valeurs ont été comparées à celles qui avaient été obtenues sur ces mêmes prélèvements avant leur congélation.

Au préalable, la normalité des valeurs obtenues a été vérifiée par un test de Shapiro-Wilk effectué grâce au logiciel XLSTAT®. Pour chacune des molécules et chacun des dosages (activités anti-Xa AOD et HNF), le test a conclu qu'on ne pouvait pas rejeter l'hypothèse H0 selon laquelle les valeurs (correspondant aux biais entre le dosage sur plasma frais et le dosage sur plasma congelé) suivent la loi normale.

Un Bland-Altman a ensuite été réalisé pour chacune des molécules et chacun des deux dosages.

a) Rivaroxaban

- **Activité anti-Xa rivaroxaban**

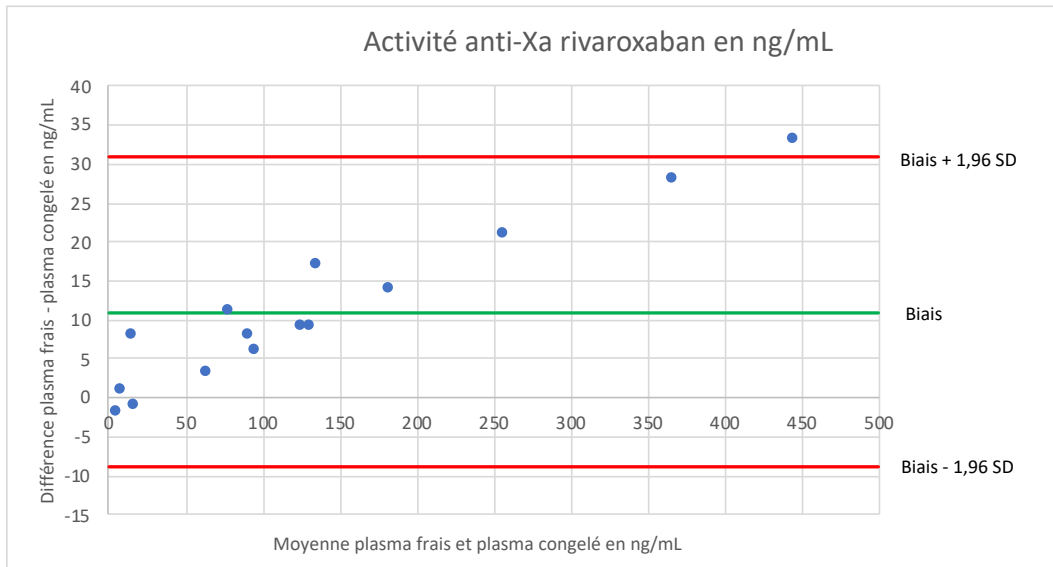


Figure 20 : Bland-Altman anti-Xa rivaroxaban

Le biais moyen est de +11 ng/mL. Un point est situé au-delà de la limite supérieure de concordance. Cependant, il s'agit d'un dosage moyen >400 ng/mL donc situé au-dessus des concentrations thérapeutiques : il n'y a pas d'impact clinique, et la valeur n'est pas située autour des seuils critiques étudiés dans ce travail.

- **Activité anti-Xa HNF**

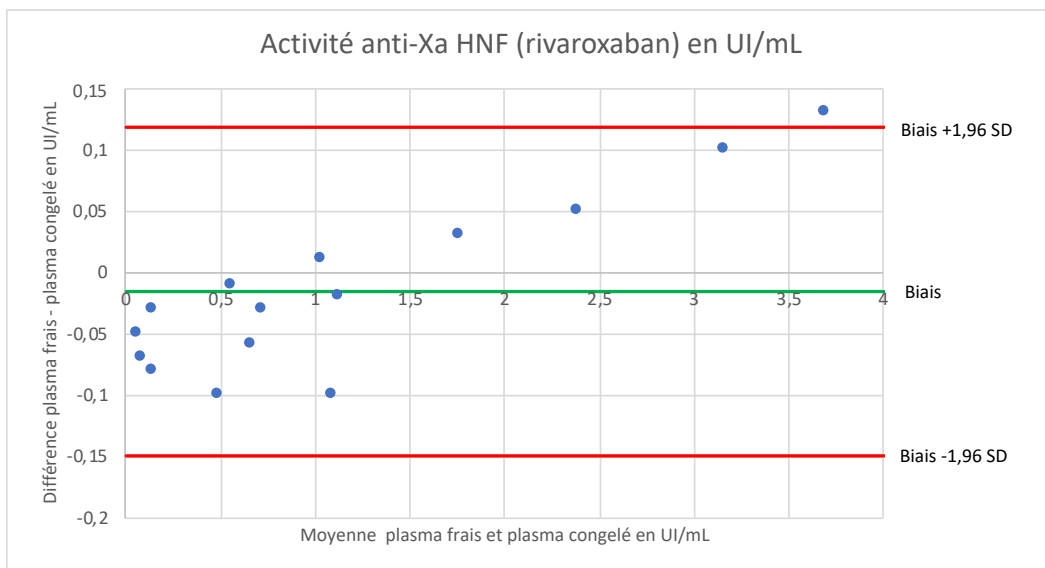


Figure 21 : Bland-Altman anti-Xa HNF (rivaroxaban)

Le biais moyen est de -0,015 UI/mL. Une activité anti-Xa HNF moyenne à 3,70 UI/mL est située au-delà de la limite supérieure de concordance : elle correspond au plasma précédemment évoqué pour lequel l'activité anti-Xa rivaroxaban est >400 ng/mL, sans impact majeur.

b) Apixaban

- **Activité anti-Xa apixaban**

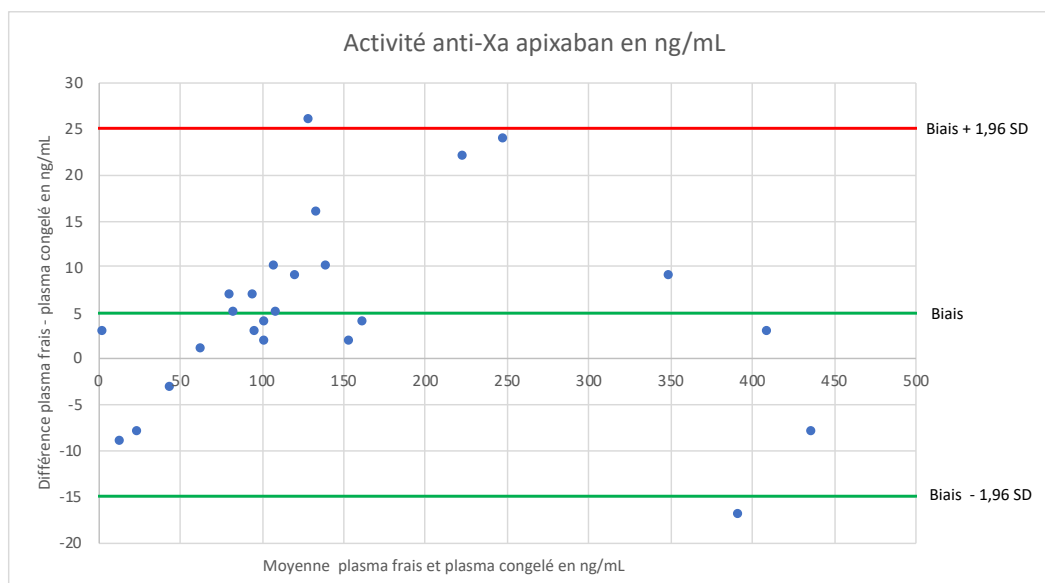


Figure 22 : Bland-Altman anti-Xa apixaban

Le biais moyen est de + 5 ng/mL. Deux points sont en dehors des limites de concordance :

- Un point situé juste au-dessus pour un dosage moyen à 130 ng/mL : ce point correspond à une concentration thérapeutique mais reste très éloigné des seuils critiques utilisés dans ce travail.
- Un point situé en-dessous pour un dosage moyen à 391 ng/mL : ce point est situé dans les valeurs très hautes. Comme pour le rivaroxaban, il n'y a pas d'impact sur notre étude.

- **Activité anti-Xa HNF**

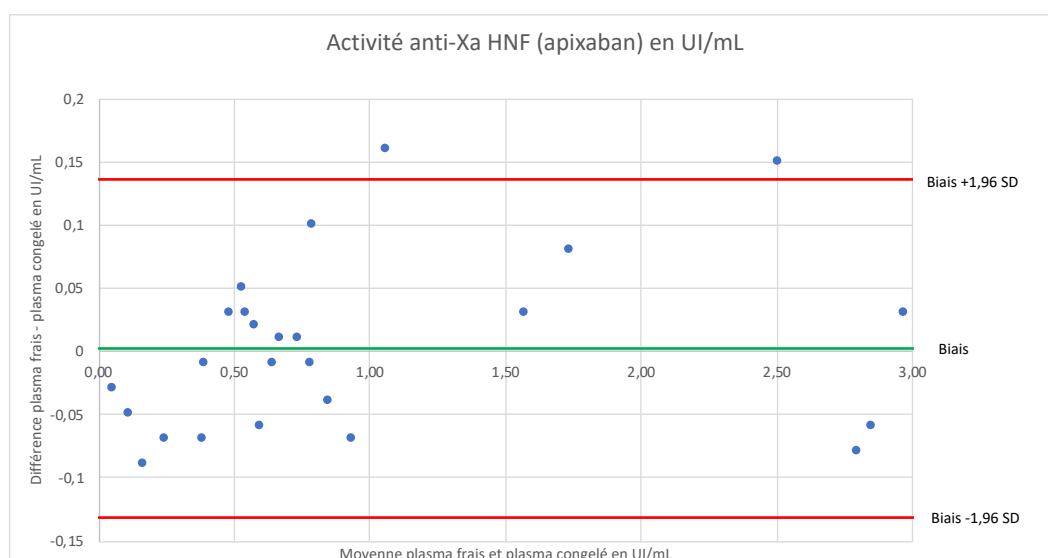


Figure 23 : Bland-Altman anti-Xa HNF (apixaban)

Le biais moyen est de +0,002 (quasiment nul). Deux points sont situés au-dessus de la limite supérieure de concordance :

- Un point correspondant à une activité anti-Xa HNF moyenne à 1,06 UI/mL pour une activité anti-Xa apixaban moyenne à 162 ng/mL : ce point correspond à une concentration thérapeutique mais reste très éloigné des seuils critiques utilisés dans ce travail.
- L'autre point correspond à des valeurs d'activité anti-Xa moyennes encore plus élevées (activité anti-Xa HNF à 2,51 UI/mL et activité anti-Xa apixaban à 349 ng/mL), sans impact majeur.

Globalement, le biais moyen est positif (augmentation des valeurs des dosages sur plasma congelé), sauf pour l'activité anti-Xa HNF des plasmas rivaroxaban. Le biais entre plasma frais et plasma congelé semble plus important pour le rivaroxaban que pour l'apixaban, cependant moins de plasmas ont été analysés pour le rivaroxaban, rendant ces données potentiellement moins robustes.

Les rares points se trouvant en dehors des limites de concordance concernent pour la plupart des dosages situés dans les valeurs hautes, sans impact sur notre étude. Pour conclure, la congélation sur une durée supérieure à 30 jours ne semble pas entraîner de différence significative avec les dosages réalisés sur plasma frais.

3. Résultats des centres périphériques

Sur les 234 plasmas récupérés au total dans les 4 centres périphériques, 10 dosages ont été écartés (1 pour Arcachon, 7 pour Langon et 2 pour Accolab) afin de construire les courbes de modélisation ; pour des raisons de discordance flagrante entre les deux activités anti-Xa dosées ou d'activité anti-Xa AOD >500 ng/mL.

Pour chacun des centres périphériques, la modélisation polynomiale de degré 3 a été préférée à la modélisation linéaire en tenant compte des coefficients de corrélation (données présentées en Annexe 5).

Les courbes de corrélation polynomiale de degré 3 obtenues pour chaque centre périphérique et chaque molécule peuvent être retrouvées en Annexe 6.

Les CO ont été calculés à partir de l'équation de ces courbes, puis confrontés aux valeurs réelles d'activité anti-Xa HNF pour les dosages d'AOD situés autour des seuils de 30 et 50 ng/mL (*selon les critères précédemment définis dans la partie Matériel et Méthodes*).

Pour rappel :

- Pour le rivaroxaban, nous avons sélectionné les valeurs entre **25 et 35 ng/mL** (soit 30 +/- 5 ng/mL) et entre **42-58 ng/mL** (soit 50 +/- 8 ng/mL).
- Pour l'apixaban, nous avons sélectionné les valeurs entre **26 et 34 ng/mL** (soit 30 +/- 4 ng/mL) et entre **43 et 57 ng/mL** (soit 50 +/- 7 ng/mL).

Les résultats obtenus pour chacun des centres périphériques sont présentés dans le Tableau 13. Pour chaque centre, sont détaillés :

- Le coefficient de corrélation de la courbe de modélisation polynomiale de degré 3 établie.
- Les CO calculés à partir de l'équation de cette courbe.
- Le positionnement des valeurs d'activité anti-Xa HNF mesurées dans les centres périphériques par rapport au CO calculé, pour les échantillons avec des valeurs d'activité anti-Xa AOD proches des seuils décisionnels.
- Les valeurs représentées dans le tableau (partie de droite) sont les activités anti-Xa dosées : l'activité anti-Xa HNF en UI/mL/ suivie de l'activité anti-Xa AOD en ng/mL.

L'interprétation (en rouge pour les FP et FN ou en vert pour les VN et VP) est faite par rapport au CO calculé précédemment.

Pour rappel :

	AOD < seuil	AOD ≥ seuil
HNF ≤ cut-off	Vrai négatif (VN)	Faux négatif (FN)
HNF > cut-off	Faux positif (FP)	Vrai positif (VP)

	R ² courbes de modélisation polynomiale de degré 3		Cut-offs (UI/mL)				Valeurs mesurées autour des seuils : Activité anti-Xa HNF Centre Périphérique (UI/mL)/ AOD CHU (ng/mL)			
							Rivaroxaban		Apixaban	
	Rivaroxaban	Apixaban	30 ng/mL	50 ng/mL	30 ng/mL	50 ng/mL	30 ng/mL [25-35]	50 ng/mL [42-58]	30 ng/mL [26-34]	50 ng/mL [43-57]
Exalab (CH Blaye)	0,997	0,994	0,22	0,36	0,16	0,28	0,23/29 FP 0,21/30 FN	0,34/46 VN 0,40/52 VP 0,42/57 VP	0,16/27 VN	0,32/49 FP 0,28/52 FN
CH Arcachon	0,989	0,987	0,14	0,29	0,16	0,27	0,17/33 VP			0,39/57 VP
CH Langon	0,986	0,969	0,39	0,97	0,27	0,58	0,43/25 FP 0,52/27 FP	0,86/42 VN 0,95/45 VN 0,86/52 FN 0,82/53 FN	0,21/29 VN	0,70/44 FP 0,77/52 VP 0,78/54 VP
Accolab SO (Clin. Mut. Du Médoc)	0,982	0,989	0,53	1,00	0,34	0,62		0,81/43 VN 0,90/43 VN 0,99/53 FN 1,12/57 VP	0,25/26 VN 0,36/30 VP	0,61/57 FN

Tableau 13 : Corrélation et cut-offs dans les centres périphériques

En analysant les valeurs mesurées des activités anti-Xa HNF pour les dosages d'AOD situés autour des seuils de 30 et 50 ng/mL, plusieurs constatations s'imposent :

- Certains CO paraissent éloignés des valeurs d'activité anti-Xa HNF mesurées :
 - o Soit le CO semble trop bas, par exemple pour le rivaroxaban 30 ng/mL et l'apixaban 50 ng/mL au CH de Langon.
 - o Soit le CO semble trop haut, par exemple pour le rivaroxaban 50 ng/mL et l'apixaban 30 ng/mL au CH de Langon, ainsi que pour l'apixaban 50 ng/mL au Laboratoire Accolab.
- Lorsque les valeurs mesurées d'activité anti-Xa HNF se dispersent étroitement autour du CO, celui-ci nécessiterait d'être précisé par davantage de dosages autour des seuils (c'est le cas pour le rivaroxaban 30 ng/mL et l'apixaban 50 ng/mL au Laboratoire Exalab).

4. Synthèse de l'étude de corrélation

En reprenant les CO obtenus au CHU de Bordeaux ainsi que dans les 4 centres périphériques, on remarque des différences importantes entre les 2 réactifs permettant de doser les activités anti-Xa HNF (variabilité inter-réactif), mais également des variations plus discrètes entre les centres qui utilisent le même réactif (variabilité intra-réactif).

a) Comparaison intra-réactif

- **Liquid Anti-Xa HemosIL®**

Pour les centres possédant le réactif Liquid Anti-Xa HemosIL®, voici le tableau comparatif des CO obtenus (Tableau 14).

Pour Bordeaux, les valeurs en gras représentent les CO obtenus par la méthode épidémiologique (les CO obtenus à partir de la courbe de modélisation ne sont pas représentés ici, car considérés comme moins robustes).

Pour Blaye et Arcachon, les CO ont été obtenus à partir de la courbe de modélisation.

Nous avons calculé pour chaque AOD et chaque seuil le CO moyen, ainsi que le coefficient de variation (CV) sur la base des 3 centres considérés.

Afin d'évaluer la disparité des résultats, nous avons comparé nos résultats de CV aux résultats d'Évaluations Externes de la Qualité (EEQ) HNF proches des valeurs de nos CO (Probioqual 19HH01, 19HH05, 19HH07, ECAT 2018 M4).

	Rivaroxaban		Apixaban	
	Seuil à 30 ng/mL	Seuil à 50 ng/mL	Seuil à 30 ng/mL	Seuil à 50 ng/mL
Bordeaux (UI/mL)	0,18	0,33	0,16	0,25
Blaye (UI/mL)	0,22	0,36	0,16	0,28
Arcachon (UI/mL)	0,14	0,29	0,16	0,27
Moyenne (UI/mL)	0,18	0,33	0,16	0,27
CV	22,2%	10,7%	0%	5,7%
EEQ (valeur cible UI/mL– CV du groupe de pairs)	0,23 – 12,7% 0,24 – 12,4%	0,29 – 9,4% 0,32 – 10,5%	/	0,23 – 12,7% 0,24 – 12,4% 0,29 – 9,4%

Tableau 14 : Cut-offs pour le réactif Liquid Anti-Xa HemosIL®

Pour le rivaroxaban, la variabilité observée pour le seuil de 30 ng/mL semble trop élevée. Pour le seuil de 50 ng/mL, elle est à la limite de l'acceptabilité. Pour l'apixaban, cette variabilité est très faible, nulle pour le seuil à 30 ng/mL et largement acceptable pour le seuil à 50 ng/mL.

- **STA-Liquid Anti-Xa®**

Pour les centres possédant le réactif STA-Liquid Anti-Xa® voici le tableau comparatif des CO obtenus à partir de la courbe de modélisation (Tableau 15).

Nous avons calculé pour chaque AOD et chaque seuil le CO, ainsi que le coefficient de variation (CV) sur la base des 2 centres considérés.

Afin d'évaluer la disparité des résultats, nous avons comparé nos résultats de CV aux résultats d'Évaluations Externes de la Qualité (EEQ) HNF proches des valeurs de nos CO (Probioqual 19HH02, 19HH03, 19HH04, 19HH06, 19HH08, 19HH09, 19HH10, ECAT 2018 M3).

	Rivaroxaban		Apixaban	
	Seuil à 30 ng/mL	Seuil à 50 ng/mL	Seuil à 30 ng/mL	Seuil à 50 ng/mL
Langon (UI/mL)	0,39	0,97	0,27	0,58
Lesparre-Médoc (UI/mL)	0,53	1,00	0,34	0,62
Moyenne (UI/mL)	0,46	0,99	0,31	0,60
CV	21,5%	2,1%	16,2%	4,7%
EEQ (valeur cible UI/mL– CV du groupe de pairs)	0,42 – 8,2%	1,01 – 5,5% 1,00 – 5,2%	0,34 – 8,6% 0,33 – 9,6% 0,29 – 10,8%	0,62- 7,5% 0,63 – 5,8% 0,61 – 6,7%

Tableau 15 : Cut-offs pour le réactif STA-Liquid Anti-Xa®

Pour les deux AOD, la variabilité pour le seuil de 30 ng/mL semble trop élevée. En revanche, la variabilité pour le seuil de 50 ng/mL est acceptable.

b) Comparaison inter-réactif

Afin de simplifier cette comparaison, voici les CO moyens calculés pour chaque réactif et chaque seuil.

	Rivaroxaban		Apixaban	
	Seuil à 30 ng/mL	Seuil à 50 ng/mL	Seuil à 30 ng/mL	Seuil à 50 ng/mL
Réactif Liquid Anti-Xa HemosIL® CO moyen en UI/mL	0,18	0,33	0,16	0,27
Réactif STA-Liquid Anti-Xa® CO moyen en UI/mL	0,46	0,99	0,31	0,60

Tableau 16 : Cut-offs en fonction du réactif

On constate que les CO moyens sont plus hauts pour le réactif STA-Liquid Anti-Xa® Stago que pour le réactif Liquid Anti-Xa HemosIL® Werfen :

- Pour le rivaroxaban : 2,6 et 3 fois plus élevés, pour les seuils respectifs de 30 et 50 ng/mL.
- Pour l'apixaban : 1,9 et 2,2 fois plus élevés, pour les seuils respectifs de 30 et 50 ng/mL.

Cette différence inter-réactif est donc plus marquée pour le rivaroxaban que pour l'apixaban, et légèrement plus marquée pour le seuil à 50 ng/mL que pour le seuil à 30 ng/mL pour les deux AOD.

En revanche, quels que soient le réactif et le seuil considéré, les CO sont plus bas pour l'apixaban que pour le rivaroxaban.

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

I. Téléthrombolyse en Nouvelle-Aquitaine : données du CHU de Bordeaux

L'analyse réalisée à partir de l'extraction de la base de données du CHU de Bordeaux nous fournit des informations importantes sur la fréquence des avis télé médecine et sur les principaux centres demandeurs. Cependant, il est important de souligner que ces statistiques incluent l'ensemble des demandes (1^{er} avis téléthrombolyse, 2^{ème} avis téléthrombolyse, avis thrombectomie...). L'analyse des données générales est donc le reflet de l'ensemble des avis télé médecine réalisés au CHU de Bordeaux dans le cadre des AVC, mais pas spécifiquement des avis téléthrombolyse.

Selon les données HAS 2018 pour l'ARS Nouvelle-Aquitaine, le nombre de dossiers télé AVC annuel s'élève à 378, dont 116 téléthrombolyse, sans précision sur la période analysée (108). Si le nombre de dossiers télé AVC annoncé semble correspondre à celui que nous obtenons pour les années 2018 et 2019 (358 et 394 respectivement), nous avons pu déterminer un nombre de téléthrombolyse correspondant à 107 dossiers au total sur la période, soit 54 par an environ ; ce qui semble sous-estimé, probablement en raison du nombre de dossiers non renseignés.

Le dossier de presse publié à l'occasion de la campagne 2017 de prévention des AVC en Nouvelle-Aquitaine évoque une activité téléthrombolyse débutée en 2014 dans la Région Aquitaine et qui aurait permis à 97% des patients hospitalisés pour un AVC d'accéder à une expertise. Les données citées sont 60 avis par trimestre (soit 240/an) dont 15 téléthrombolyse (soit 60/an) (130). Ces résultats semblent correspondre à ceux que nous obtenons pour la téléthrombolyse, mais sont inférieurs pour ce qui est du total d'avis télé médecine AVC. Ceci pourrait être expliqué par une augmentation de l'activité télé AVC postérieure à la publication de ces données.

Il reste délicat de comparer nos données à celles des Instances de Santé, puisque les périodes analysées dans les rapports publiés ne sont pas détaillées et couvrent probablement l'ensemble de l'activité télé AVC de la Région Nouvelle-Aquitaine, tandis que nous nous sommes concentrés sur la base de données du CHU de Bordeaux.

Le taux de thrombolyse calculé à partir de l'extraction de données réalisée au CHU de Bordeaux (taux s'élevant à 45% des AIC renseignés) paraît bien supérieur à celui que propose le rapport HAS 2017 sur les données 2016 (126), qui détermine un taux de thrombolyse pondéré par l'activité des établissements à 14,2% des patients victimes d'un infarctus cérébral. Cependant, notre taux est probablement biaisé par le manque d'informations concernant le diagnostic et/ou la thrombolyse pour un nombre important de dossiers.

Concernant les patients AVC sous AOD, bien que la répartition des différents AOD en proportion semble correspondre à la tendance observée au CHU de Bordeaux, le taux de patient sous AOD semble faible (6,5% des dossiers pour lequel le critère est renseigné).

Ce taux peut être remis en question, car pour 38% des dossiers le critère du traitement par AOD n'est pas précisé. Ceci peut s'expliquer par le fait que le dossier AVC est rempli dans l'urgence, lorsque les patients sont souvent confus voire non interrogeables. De plus, les patients sous AOD n'ont pas toujours conscience qu'il s'agit d'un traitement anticoagulant qu'il faut signaler au médecin.

Cependant d'après les neurologues du CHU de Bordeaux, la problématique des avis téléthrombolyse pour les AVC ischémiques sous AOD est rencontrée suffisamment souvent pour justifier la mise en œuvre de ce travail.

II. Dabigatran et temps de thrombine

Au CHU de Bordeaux, le laboratoire d'hémostase dispose en routine du temps de thrombine. L'extraction des données du SIL a pu montrer que ce test se révèle extrêmement sensible à la présence de dabigatran, même pour des très faibles concentrations, comme cela était déjà rapporté dans la littérature (70).

Le temps de thrombine utilisé au CHU de Bordeaux est intéressant car il possède une bonne valeur prédictive négative : lorsqu'il est mesurable (<60 secondes) il permet d'exclure une concentration en dabigatran >30 ng/mL. En revanche, lorsqu'il est incoagulable, il est impossible de quantifier l'activité anticoagulante du dabigatran, ni même d'affirmer que celle-ci est supérieure au seuil décisionnel de 30 ng/mL.

Cependant le temps de thrombine est un test non remboursé ; il n'est donc généralement pas disponible dans les laboratoires de routine, ce qui est le cas pour les centres inclus dans ce travail. L'étude concernant le dabigatran n'a donc pas été poursuivie au-delà du CHU de Bordeaux.

III. Xabans et activité anti-Xa HNF

A. Étude menée au CHU de Bordeaux

Les coefficients de corrélation obtenus avec les équations polynomiales de degré 3 sont excellents, supérieurs à 0,99. Il s'agit donc d'une modélisation adaptée pour représenter la corrélation entre l'activité anti-Xa HNF et l'activité anti-Xa AOD. Bien que plusieurs modèles rapportés dans la littérature se basent sur une corrélation linéaire (96,98), certains auteurs proposent eux aussi la régression polynomiale de degré 3 (100).

Concernant les CO déterminés par la méthode épidémiologique, nous obtenons également de très bonnes sensibilités et spécificités, supérieures à 96%. Le choix des CO en fonction de la sensibilité et de la spécificité a été décidé en tenant compte du rapport bénéfice-risque

médical. En effet, il faut éviter au maximum de thrombolysé des patients pour lesquels la concentration en AOD est supérieure au seuil décisionnel, au risque de ne pas thrombolysé d'autres patients pour lesquels la concentration en AOD est en réalité légèrement inférieure au seuil décisionnel. Cependant, la spécificité ne doit pas être négligée par excès non plus : l'absence de thrombolysé représente une perte de chance pour le patient.

Lorsque l'on compare les CO obtenus par les deux méthodes différentes (par calcul à partir de l'équation de la courbe de modélisation et par la méthode épidémiologique), on remarque qu'ils sont très proches (à 0,02 UI/mL près au maximum). Ceci montre que la courbe de modélisation obtenue semble fiable pour les valeurs avoisinant les seuils décisionnels, ce qui a conforté la stratégie d'approche utilisée pour déterminer les CO dans les centres périphériques.

Par ailleurs, il faut garder à l'esprit que les données du CHU de Bordeaux sont très fournies, notamment en termes de nombre de plasmas autour des seuils décisionnels, ce qui peut expliquer la cohérence entre les CO obtenus par les deux méthodes différentes.

Enfin, l'étude préliminaire effectuée au CHU de Bordeaux nous a permis de mettre en évidence un point important. En effet, une différence de 0,10 UI/mL entre deux activités anti-Xa HNF peut paraître dérisoire du point de vue clinique. Or, à titre d'exemple, si on utilise la courbe de corrélation polynomiale établie à Bordeaux, des activités anti-Xa HNF à 0,15 et à 0,25 (valeurs volontairement situées autour du CO pour le seuil décisionnel de 30 ng/mL) vont donner respectivement :

- Pour le rivaroxaban : 23 et 36 ng/mL, soit une différence de 13 ng/mL.
- Pour l'apixaban : 27 ng/mL et 46 ng/mL, soit une différence 19 ng/mL.

La différence exprimée en concentration d'AOD en ng/mL n'est pas négligeable lorsque l'on travaille sur des concentrations basses, ce qui justifie la précision au centième sur l'activité anti-Xa HNF.

B. Extension de l'étude aux centres périphériques

1. Synthèse des résultats

La Figure 24 rappelle les données exploitées dans chacun des centres ayant participé à l'étude.

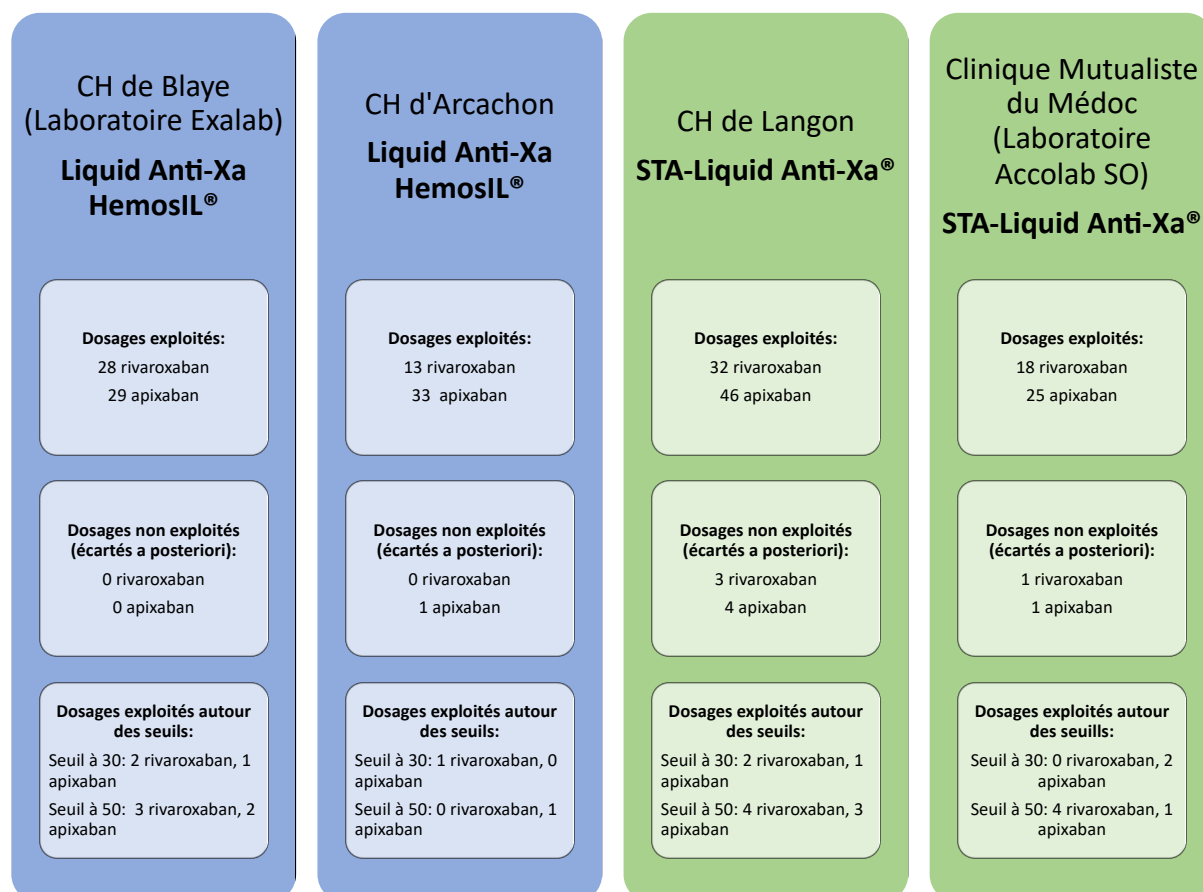


Figure 24 : Données exploitées pour les centres périphériques

Tous les centres périphériques n'ont pas pu atteindre un effectif raisonnable de 30 plasmas par type d'AOD. Il manque surtout des plasmas rivaroxaban pour le CH d'Arcachon et le laboratoire Accolab, ainsi que quelques plasmas apixaban pour le laboratoire Accolab.

Quel que soit le centre considéré, même si l'effectif minimal de 30 plasmas est atteint, les dosages situés autour des seuils décisionnels sont très rares (voire absents). Cette « lacune » dans la gamme de mesure peut s'expliquer assez facilement par un biais de sélection : les plasmas proviennent de patients qui sont le plus souvent traités au long cours par AOD. Or

pour obtenir des concentrations proches de nos seuils décisionnels, le prélèvement doit avoir lieu en résiduel voire après un ou plusieurs sauts de prise.

Pour les 4 centres périphériques, tous les coefficients de corrélation obtenus grâce à la modélisation polynomiale de degré 3 sont très bons, c'est-à-dire supérieurs à 0,98, sauf pour l'apixaban au CH de Langon ($R^2=0,969$).

Malgré cette très bonne corrélation, le manque de dosages situés autour des seuils décisionnels empêche la détermination des CO par la méthode épidémiologique et peut amener à douter de la justesse des CO établis à partir de la courbe de corrélation ; comme on peut le voir en confrontant les CO obtenus avec les valeurs mesurées des quelques dosages situés autour des seuils décisionnels. Ceci est d'autant plus valable quand on s'intéresse au réactif STA-Liquid Anti-Xa[®], pour lequel nous ne disposons pas d'un « centre de référence » robuste qui aurait permis de vérifier les CO obtenus.

La plasmathèque initiale constituée à Bordeaux est pauvre en plasmas dont les dosages avoisinent les seuils décisionnels. Depuis le mois de mai 2020, nous avons donc entrepris de congeler des plasmas supplémentaires répondant à ces critères (dosages compris entre 0 et 70 ng/mL afin de cibler les seuils de 30 et 50 ng/mL) et qui serviront à la suite de l'étude.

On remarque que pour le réactif STA-Liquid Anti-Xa[®] Stago, il a fallu exclure *a posteriori* davantage de dosages que pour le réactif Liquid Anti-Xa HemosIL[®] Werfen, du fait de la présence de plusieurs points aberrants. Ceci renforce le besoin de plasmas supplémentaires pour affiner les CO établis pour ce réactif.

Enfin, il faut évoquer une question organisationnelle. Les activités anti-Xa HNF pour le CH de Blaye sont actuellement réalisées par le laboratoire Exalab sur le site de Saint-Augustin à Bordeaux (situé à 50 kms, donc ne permettant pas le rendu d'un résultat en moins de 30 minutes). Si l'étude devait aboutir à une mise en pratique, ceci nécessiterait de convenir d'une solution afin de pouvoir rendre les résultats dans un délai compatible avec l'urgence que constitue l'AVC.

2. Exploitation des cut-offs obtenus

Afin d'évaluer l'acceptabilité analytique des variations intra-réactif, nous nous sommes appuyés sur différents EEQ HNF des années 2018-2019 (Probioqual 2019 et ECAT 2018). En effet, nous ne disposons pas de dosages d'EEQ AOD exprimés en activité anti-Xa HNF (UI/mL). Cette stratégie est discutable, les CV calculés en intra-réactif n'étant basés que sur un nombre réduit de centres. Les organismes commercialisant les EEQ considèrent en effet qu'il faut au minimum 7 participants (Probioqual) à 10 participants (ECAT) pour pouvoir effectuer des calculs fiables. Cependant, cette solution est la seule dont nous disposons pour évaluer concrètement la variabilité observée sur les CO.

Sur la base de ce raisonnement, nous avons pu voir que la variabilité intra-réactif semblait trop importante dans certains cas : c'est le cas pour le rivaroxaban 30 ng/mL (réactif Liquid Anti-Xa HemosIL® Werfen) et pour les 2 AOD au seuil de 30 ng/mL (réactif STA-Liquid Anti-Xa® Stago). Les valeurs basses sont donc soumises à une plus grande variabilité intra-réactif, ce qui n'est pas surprenant dans la mesure où elles se situent autour de la limite de quantification.

Nous savons d'expérience que la variabilité inter-réactif est très importante en hémostase. L'étude réalisée par *Stabor et al* sur la sensibilité aux xabans de différents tests chromogéniques calibrés Héparine a déconseillé l'utilisation d'un CO unique (tous réactifs confondus), de par les différences obtenues en fonction des réactifs et des molécules considérées. Les auteurs préconisent ainsi de ne pas utiliser ces tests pour estimer l'activité anticoagulante des xabans, à moins d'avoir défini au préalable la sensibilité de son propre réactif à chaque molécule et chaque seuil décisionnel de 30 et 50 ng/mL (100).

La variabilité inter-réactif s'est confirmée au cours de notre étude, puisque nous avons des cut-offs 2 à 3 fois plus élevés en réactif STA-Liquid Anti-Xa® Stago par rapport au réactif Liquid Anti-Xa HemosIL® Werfen. La valeur d'activité anti-Xa Héparine de 0,5 UI/mL proposée par la SFNV (124) s'approche uniquement du CO du rivaroxaban 30 ng/mL en réactif Stago : ceci confirme bien l'impossibilité d'utiliser un CO universel.

Il est à noter que, lorsque l'on regarde les EEQ HNF (Probioqual 2019 et ECAT M3 M4 2018), les valeurs obtenues avec le réactif STA-Liquid Anti-Xa® Stago semblent globalement plus

basses qu'avec le réactif Liquid Anti-Xa HemosIL® Werfen, à l'inverse de ce que nous observons dans notre étude avec le rivaroxaban et l'apixaban. Le comportement des réactifs est donc différent selon l'analyte considéré : le réactif STA-Liquid Anti-Xa® Stago est plus sensible à la présence de rivaroxaban ou d'apixaban par rapport au réactif Liquid Anti-Xa HemosIL® Werfen.

La variabilité inter-réactif observée sur les CO se répercute également sur la limite de linéarité, comme cela a déjà été rapporté dans la littérature (94). Ainsi, pour le réactif Liquid Anti-Xa HemosIL®, la limite supérieure de quantification (2,00 UI/mL) correspond approximativement à une concentration en rivaroxaban à 200 ng/mL et à une concentration en apixaban à 270 ng/mL. Pour le réactif STA-Liquid Anti-Xa®, la limite supérieure de quantification (1,1 UI/mL) correspond approximativement à une concentration en rivaroxaban à 54 ng/mL et à une concentration en apixaban à 80 ng/mL (*concentrations calculées à partir des courbes de modélisation établies dans chacun des centres, en réalisant une moyenne pour chaque réactif*). Ces données rappellent que les équations des courbes de modélisation obtenues ne sont pas adaptées à la détermination de concentrations thérapeutiques, puisque ces dernières peuvent se retrouver au-dessus de la limite de linéarité, en fonction du réactif considéré. C'est la raison pour laquelle cette première étude est destinée uniquement à exclure des concentrations significatives en AOD.

Dans la littérature, peu d'études proposent des CO d'activité anti-Xa Héparine exprimés en UI/mL pour les seuils de 30 et 50 ng/mL. L'équipe de Margetic et al (97) a réalisé une étude similaire à la nôtre en mesurant des activités anti-Xa HBPM à l'aide du réactif Berichrom Heparin® de Siemens ; à partir de plasmas dont les concentrations en AOD avaient été déterminées au préalable par un autre test chromogénique spécifiquement calibré pour les AOD. Les CO proposés pour le rivaroxaban 30, 50 ng/mL et l'apixaban 30, 50 ng/mL sont respectivement de 0,10 UI/mL, 0,23 UI/mL, 0,05 UI/mL et 0,12 UI/mL. Comme dans notre étude, les CO sont plus bas pour l'apixaban que pour le rivaroxaban. Cependant, les valeurs sont bien inférieures à celles que nous avons obtenues. Ceci peut s'expliquer en partie par la différence de réactif, et par le choix des auteurs de conserver une sensibilité à 100%.

IV. La problématique des délais de rendu au CHU de Bordeaux

Au cours de nos échanges avec les Neurologues, le délai de rendu des activités anti-Xa AOD au laboratoire du CHU de Bordeaux a été soulevé. Cette problématique est récurrente et doit être abordée, puisqu'elle concerne la prise en charge des patients AVC.

Une extraction à partir du SIL a été réalisée sur la période du 01/01/19 au 07/05/20. Au total, 75 activités anti-Xa AOD (rivaroxaban et apixaban) ont été réalisées dans un contexte AVC urgent au CHU (bilans provenant des urgences du Groupe Hospitalier Pellegrin avec la notion d'AVC indiquée sur le bon de demande).

21 de ces dosages n'ont pas été déclenchés à l'enregistrement (absence de traitement renseigné sur le bon de demande) mais ont été réalisés a posteriori, grâce à une demande formulée par le service ou à l'initiative du biologiste.

En effet, pour que le dosage spécifique de l'AOD concerné se déclenche automatiquement à l'enregistrement, même en l'absence de prescription explicite, il est nécessaire que le contexte d'AVC et que le traitement par AOD soient tous deux correctement renseignés sur le bon de demande.

Lorsque le dosage est déclenché dès l'enregistrement, le délai moyen de rendu depuis le moment du prélèvement est de 1h20 (24 minutes en moyenne entre le prélèvement et l'enregistrement, puis 56 minutes en moyenne entre l'enregistrement et le rendu du résultat). Lorsque le dosage est ajouté a posteriori, le délai moyen de rendu depuis le moment de l'ajout est de 32 minutes.

Le délai de 1h20 est effectivement incompatible avec le contexte d'urgence absolue ; le maximum optimal pour la prise de décision concernant la thrombolyse étant de 30 minutes. Afin de pouvoir satisfaire ce besoin, il conviendrait d'adapter nos pratiques.

Différentes pistes sont à l'étude, telles que :

- des poches de transport identifiées par une couleur particulière ;
- une centrifugeuse dédiée ;
- un protocole de centrifugation rapide ;

- un téléphone dédié sur lequel l'IDE pourrait directement prévenir le technicien d'hémostase au moment du prélèvement ;
- une communication directe du résultat au neurologue d'astreinte dès la fin de l'analyse sur l'automate.

La mise en place de ces moyens matériels et humains nécessiterait au préalable la présentation de ce projet par les biologistes du laboratoire d'hémostase et les neurologues au Comité de Pilotage du Pôle de Biologie pour discussion.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Au CHU de Bordeaux, les neurologues ont été amenés à donner près de 400 avis sur l'année 2019 via le dispositif de télémédecine AVC, en lien avec différents centres de la Région Nouvelle-Aquitaine. Parmi ces demandes, se trouvaient des patients victimes d'un AVC ischémique sous AOD, donc particulièrement à risque hémorragique en cas de thrombolyse. Lorsque le patient est pris en charge dans un centre périphérique ne disposant pas des dosages spécifiques des AOD, en l'absence de données rassurantes (dernière prise >48h avec clairance de la créatinine >50 mL/min), la thrombolyse n'est pas envisagée. Or, il s'agit d'une perte de chance pour les patients dont la concentration minimale en AOD aurait permis cette stratégie thérapeutique.

Nous avons donc cherché à déterminer une correspondance entre les dosages spécifiques des AOD et des tests plus « standards », susceptibles d'être disponibles dans tous les laboratoires de routine.

Pour le dabigatran, le temps de thrombine s'est montré extrêmement sensible et capable d'exclure une concentration >30 ng/mL, mais le déremboursement de ce test ne lui permet plus d'être disponible dans tous les laboratoires d'hémostase.

Au CHU de Bordeaux, la corrélation entre l'activité anti-Xa AOD et l'activité anti-Xa HNF par modélisation polynomiale de degré 3 est excellente ($R^2 > 0,99$). La sensibilité et la spécificité des CO d'activité anti-Xa HNF pour les seuils décisionnels se sont également révélées très satisfaisantes (>96%).

Dans les centres périphériques, nous avons également pu montrer une bonne corrélation entre l'activité anti-Xa HNF et l'activité anti-Xa AOD par modélisation polynomiale de degré 3 (R^2 0,969 à 0,997). Ceci confirme que cette modélisation est particulièrement adaptée, même en considérant deux réactifs différents. Les CO établis ont été obtenus à partir de la courbe de modélisation, mais nécessiteraient d'être affinés par davantage de dosages autour des seuils décisionnels, afin de vérifier leur sensibilité et leur spécificité. Nous avons donc poursuivi le recueil de plasmas de patients sous AOD présentant des concentrations autour de ces seuils, dans le but de compléter ce travail.

La variabilité inter-réactif peut être affirmée : nous obtenons des CO 2 à 3 fois plus élevés avec le réactif STA-Liquid Anti-Xa® Stago par rapport au réactif Liquid Anti-Xa HemosIL® Werfen. Concernant la variabilité intra-réactif, nous avons vu qu'elle n'était pas toujours négligeable. L'intérêt d'une étude locale appliquée à différents centres périphériques est donc bien réel.

En conclusion, les résultats de cette étude sont très prometteurs pour la prise en charge des patients AVC dans les centres périphériques. Même si les CO proposés ne sont pas définitifs, cette stratégie pourrait être appliquée à d'autres centres demandeurs d'avis télé-médecine AVC dans lesquels l'activité anti-Xa HNF est réalisable en urgence.

Ce projet nécessite en tout premier lieu de mettre en place un dialogue pertinent entre les cliniciens (urgentistes, neurologues) et le laboratoire, afin d'optimiser les circuits et d'améliorer les délais de rendu des résultats. L'AVC est une pathologie fréquente, grave, et dont le pronostic dépend directement de la prise en charge immédiate du patient : la coordination pluridisciplinaire est donc primordiale.

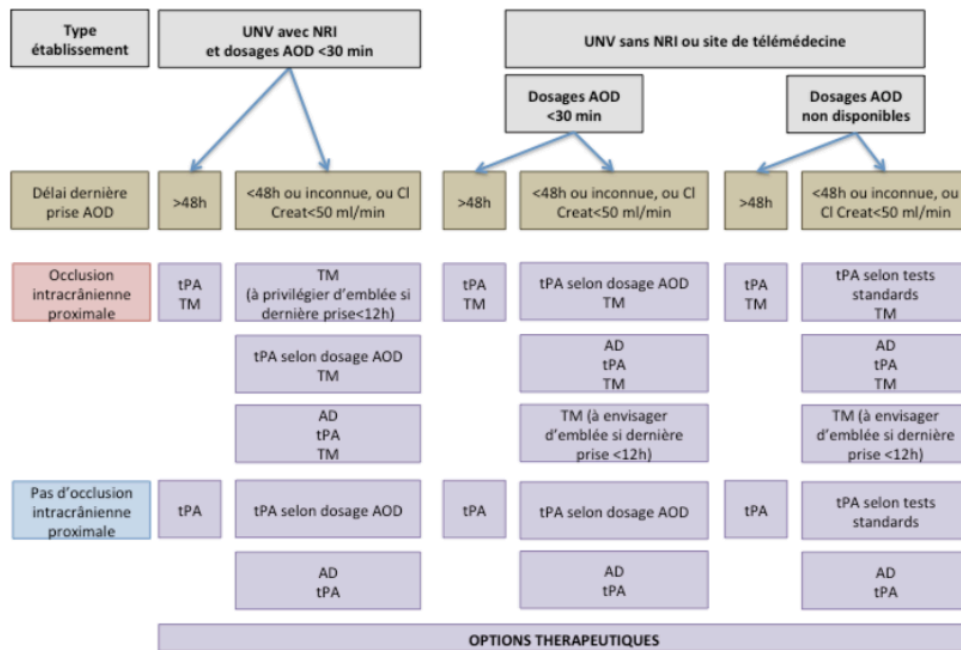
Annexes

Annexe 1 : Score NIHSS

Item	Intitulé	Cotation	Score	
1a	Vigilance	0 = Vigilance normale, réactions vives		
		1 = Trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes		
		2 = Coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives		
		3 = Coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice		
1b	Orientation (mois, âge)	0 = Deux réponses exactes		
		1 = Une seule bonne réponse		
		2 = Pas de bonne réponse		
1c	Commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0 = Deux ordres effectués		
		1 = Un seul ordre effectué		
		2 = Aucun ordre effectué		
2	Oculomotricité	0 = Oculomotricité normale		
		1 = Ophthalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard		
		2 = Ophthalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard		
3	Champ visuel	0 = Champ visuel normal		
		1 = Quadrantanopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale		
		2 = Hémianopsie latérale homonyme franche		
		3 = Cécité bilatérale ou coma (1a = 3)		
4	Paralysie faciale	0 = Motricité faciale normale		
		1 = Asymétrie faciale modérée (paralysie faciale unilatérale incomplète)		
		2 = Paralysie faciale unilatérale centrale franche		
		3 = Paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale		
5	Motricité du membre supérieur		D	G
		0 = Pas de déficit moteur proximal		
		1 = Affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit		
		2 = Effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 10 secondes sur le plan du lit		
		3 = pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction)		
		4 = Absence de mouvement (coter 4 si le patient ne fait aucun mouvement volontaire)		
X = Cotation impossible (amputation, arthrodèse)				
6	Motricité du membre inférieur		D	G
		0 = Pas de déficit moteur proximal		
		1 = Affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit		
		2 = Effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 5 secondes sur le plan du lit		
		3 = pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction)		
		4 = Absence de mouvement (le patient ne fait aucun mouvement volontaire)		
X = Cotation impossible (amputation, arthrodèse)				
7	Ataxie	0 = Ataxie absente		
		1 = Ataxie présente pour 1 membre		
		2 = Ataxie présente pour 2 membres ou plus		
8	Sensibilité	0 = Sensibilité normale		
		1 = Hypoesthésie minime à modérée		
		2 = Hypoesthésie sévère ou anesthésie		
9	Langage	0 = Pas d'aphasie		
		1 = Aphasie discrète à modérée : communication informative		
		2 = Aphasie sévère		
		3 = Mutisme; aphasie totale		
10	Dysarthrie	0 = Normal		
		1 = Dysarthrie discrète à modérée		
		2 = Dysarthrie sévère		
		X = Cotation impossible		
11	Extinction, négligence	0 = Absence d'extinction et de négligence		
		1 = Extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle		
		2 = Négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle		
		Total		

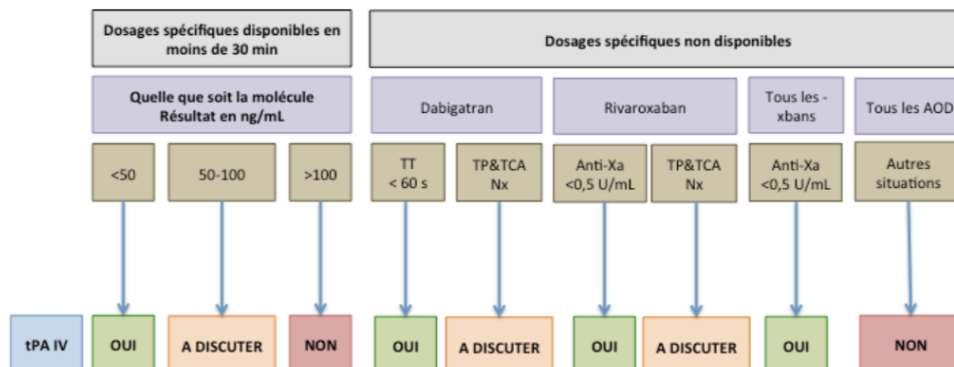
Score entre 1 et 4 : AVC mineur.
 Score entre 5 et 15 : AVC modéré.
 Score entre 15 et 20 : AVC sévère.
 Score > 20 : AVC grave.

Annexe 2 : Algorithmme décisionnel pour la prise en charge d'un patient sous AOD ayant un infarctus cérébral



Légende

AD=antidote (à ce jour seul l'idarucizumab est disponible)
AOD=anticoagulant oral direct
tPA=thrombolyse intraveineuse par tPA
TM=thrombectomie mécanique
ClCr=clairance de la créatinine (formule Cockcroft)
?=horaire de la dernière prise inconnue
NRI ; neuroradiologie interventionnelle
UNV unité neurovasculaire

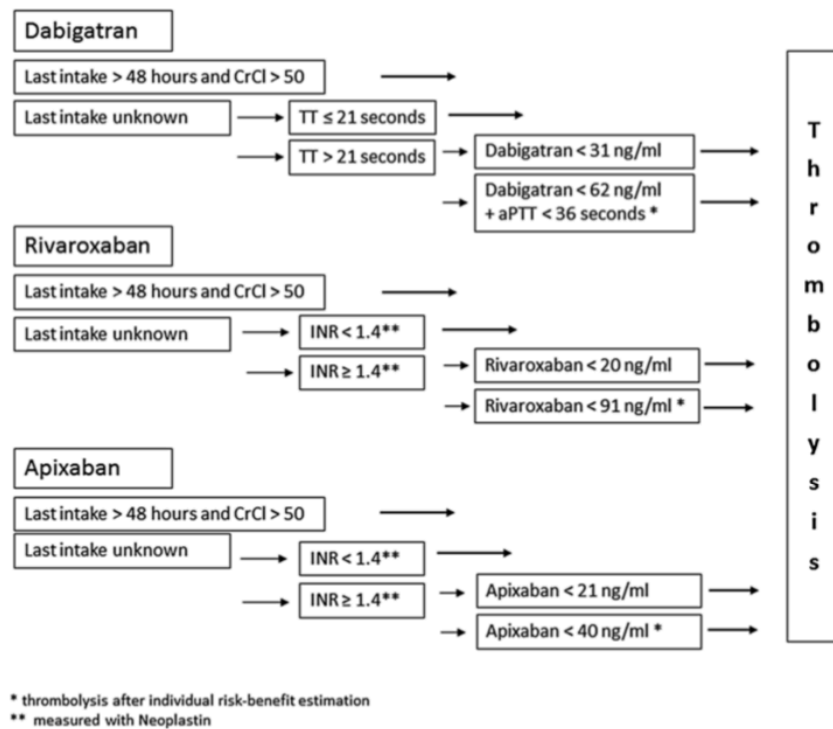


Anti-Xa = anti-Xa non spécifique comme indiqué dans le texte.
Nx = normaux

D'après Touzé E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, Sie P, Derex L. Thrombolyse intraveineuse d'un infarctus cérébral chez un patient sous anticoagulant oral direct – Propositions de la Société Française de Neurologie Vasculaire (SFNV) et du Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT)

Annexe 3 : Proposition de protocole concernant les patients sous AOD éligibles à la thrombolyse

Fig. 1 Institutional protocol for patients on NOAC eligible for thrombolysis. *CrCl* indicates creatinine clearance, *TT* thrombin clotting time, *INR* international normalized ratio, *aPTT* activated partial thromboplastin time



D'après Kepplinger J, Prakapenia A, Barlinn K, Siegert G, Gehrisch S, Zerna C, et al. Standardized use of novel oral anticoagulants plasma level thresholds in a new thrombolysis decision making protocol. *J Thromb Thrombolysis*. févr 2016;41(2):293-300.

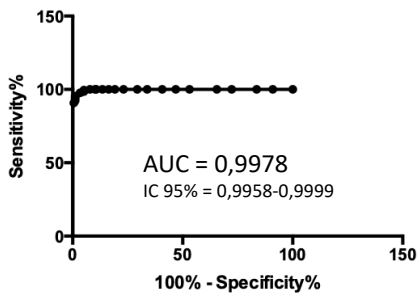
Annexe 4 : Données détaillées pour les cut-offs au CHU de Bordeaux et courbes ROC

Rivaroxaban – seuil à 30 ng/mL				
Cut-off AXA HNF (UI/mL)	Sensibilité (%)	Indice de confiance 95% sensibilité (%)	Spécificité (%)	Indice de confiance 95% spécificité (%)
0,15	100	98,3-100	92,1	87,1-95,6
0,16	99,5	97,5-100	94,9	90,6-97,7
0,17	98,6	96,0-99,7	94,9	90,6-97,7
0,18	97,7	94,7-99,2	96,6	92,8-98,8
0,19	95,4	91,7-97,8	98,9	96,0-99,9
0,20	94,5	90,5-97,1	98,9	96,0-99,9
0,21	93,5	89,4-96,4	98,9	96,0-99,9
0,22	92,2	87,8-95,4	98,9	96,0-99,9
0,23	90,8	86,1-94,3	99,4	96,9-100
0,24	90,3	85,6-93,9	100	97,9-100

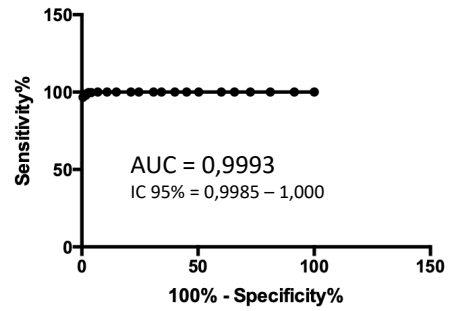
Rivaroxaban – seuil à 50 ng/mL				
Cut-off AXA HNF (UI/mL)	Sensibilité (%)	Indice de confiance 95% sensibilité (%)	Spécificité (%)	Indice de confiance 95% spécificité (%)
0,28	100	97,9-100	96,3	92,9-98,4
0,29	99,4	96,9-100	96,8	93,5-98,7
0,30	99,4	96,9-100	97,2	94,1-99,0
0,31	98,3	95,1-99,7	97,7	94,7-99,3
0,32	97,7	94,3-99,4	98,6	96,0-99,7
0,33	97,7	94,3-99,4	98,6	96,0-99,7
0,34	96,0	92,0-98,4	99,5	97,5-100
0,35	94,9	90,6-97,7	99,5	97,5-100
0,36	93,8	89,2-96,9	99,5	97,5-100
0,37	92,1	87,1-95,6	99,5	97,5-100
0,38	90,4	85,1-94,3	99,5	97,5-100
0,39	89,8	84,4-93,9	99,5	97,5-100
0,40	89,3	83,7-93,4	100	98,3-100

Apixaban – seuil à 30 ng/mL				
Cut-off AXA HNF (UI/mL)	Sensibilité (%)	Indice de confiance 95% sensibilité (%)	Spécificité (%)	Indice de confiance 95% spécificité (%)
0,14	100	99,4-100	93,1	88,3-96,4
0,15	99,7	98,7-100	96,0	91,9-98,4
0,16	99,7	98,7-100	97,1	93,5-99,1
0,17	98,8	97,5-99,5	98,3	95,1-99,7
0,18	97,9	96,4-98,9	98,3	95,1-99,7
0,19	96,7	94,9-98	99,4	96,9-100
0,20	95,3	93,2-96,9	100	97,9-100

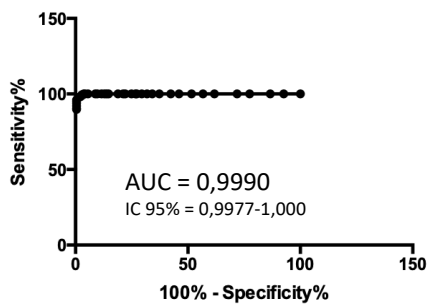
Apixaban – seuil à 50 ng/mL				
Cut-off AXA HNF (UI/mL)	Sensibilité (%)	Indice de confiance 95% sensibilité (%)	Spécificité (%)	Indice de confiance 95% spécificité (%)
0,22	100	99,3-100	89,8	85,3-93,3
0,23	99,8	98,9-100	93,0	89,1-95,9
0,24	99,4	98,3-99,9	95,9	92,6-98,0
0,25	99,2	98,0-99,8	98,0	95,3-99,3
0,26	98,4	96,9-99,3	98,8	96,5-99,8
0,27	98,0	96,4-99,0	98,8	96,5-99,8
0,28	98,0	96,4-99,0	100	98,5-100



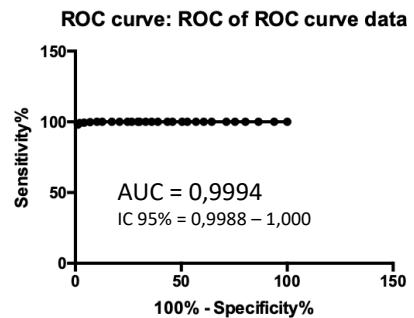
Courbe ROC: rivaroxaban – seuil à 30 ng/ml



Courbe ROC: apixaban – seuil à 30 ng/ml



Courbe ROC: rivaroxaban – seuil à 50 ng/ml



Courbe ROC: apixaban – seuil à 50 ng/ml

Annexe 5 : R² des modélisations linéaire et polynomiale de degré 3 des centres périphériques

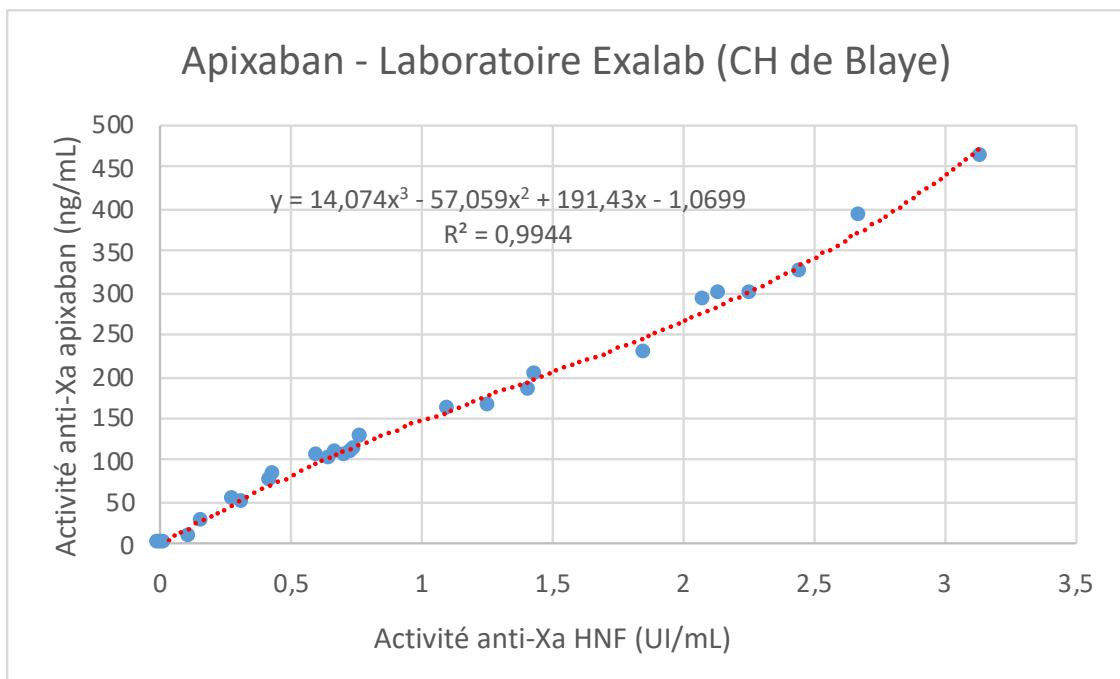
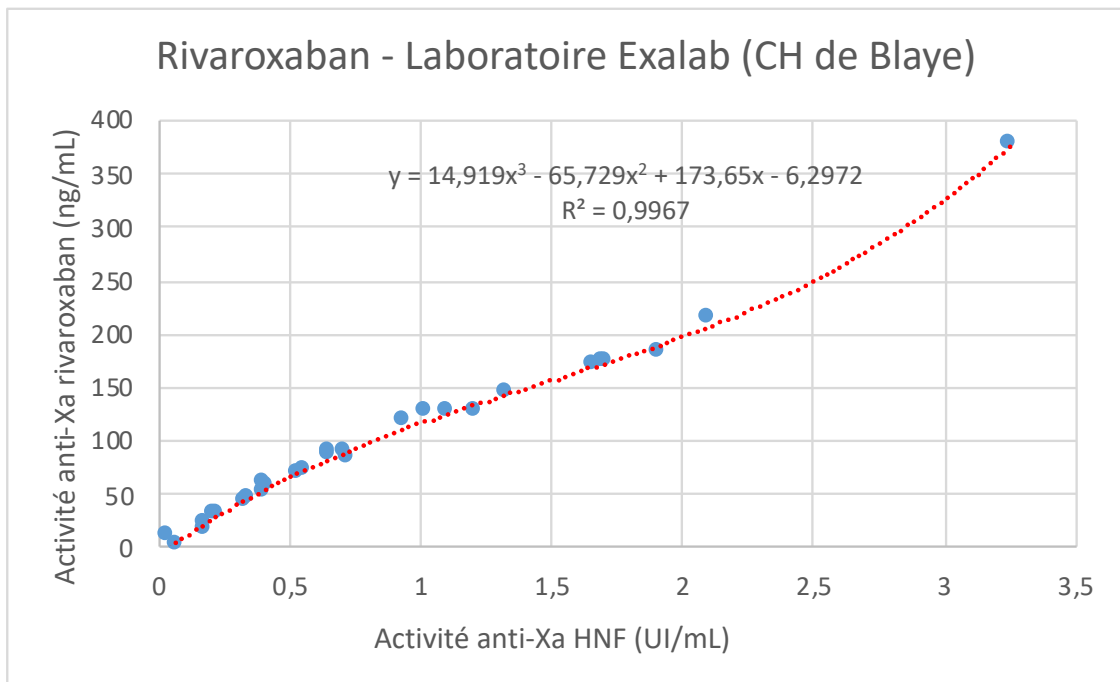
	Laboratoire Exalab (CH Blaye)	
	Modélisation linéaire	Modélisation polynomiale de degré 3
Rivaroxaban	R ² =0,980	R ² =0,997
Apixaban	R ² =0,987	R ² =0,994

	Laboratoire CH Arcachon	
	Modélisation linéaire	Modélisation polynomiale de degré 3
Rivaroxaban	R ² =0,976	R ² =0,989
Apixaban	R ² =0,975	R ² =0,987

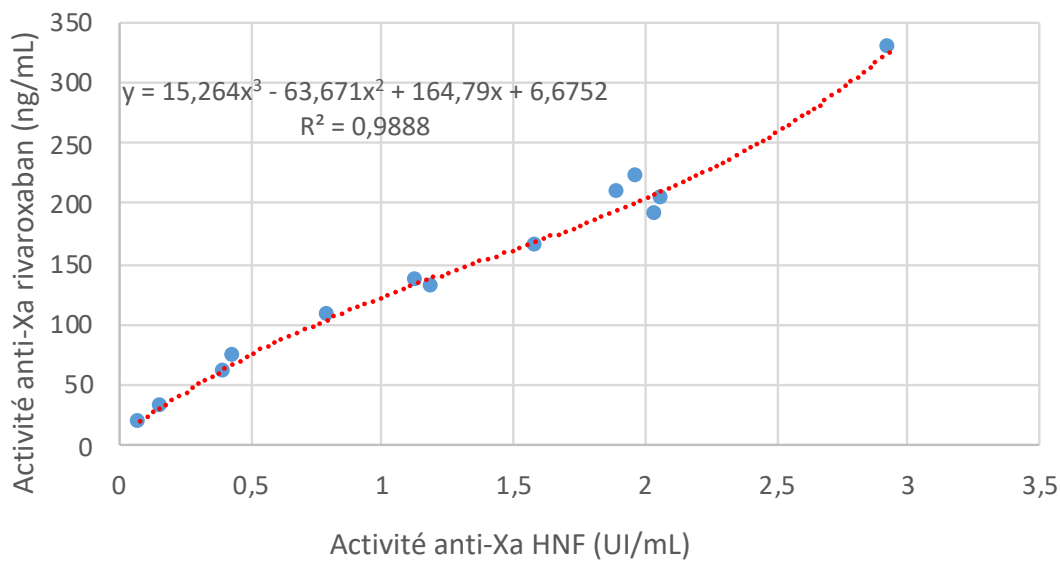
	Laboratoire CH Langon	
	Modélisation linéaire	Modélisation polynomiale de degré 3
Rivaroxaban	R ² =0,768	R ² =0,986
Apixaban	R ² =0,876	R ² =0,969

	Laboratoire Accolab (Clinique Mut. Médoc)	
	Modélisation linéaire	Modélisation polynomiale de degré 3
Rivaroxaban	R ² =0,879	R ² =0,982
Apixaban	R ² =0,833	R ² =0,989

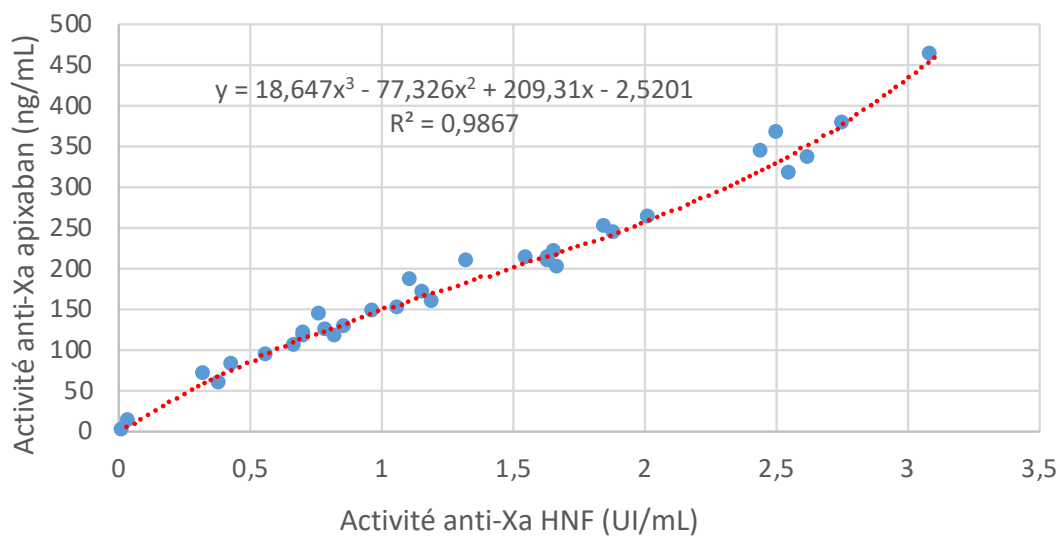
Annexe 6 : Courbes de modélisation polynomiale de degré 3 des centres périphériques



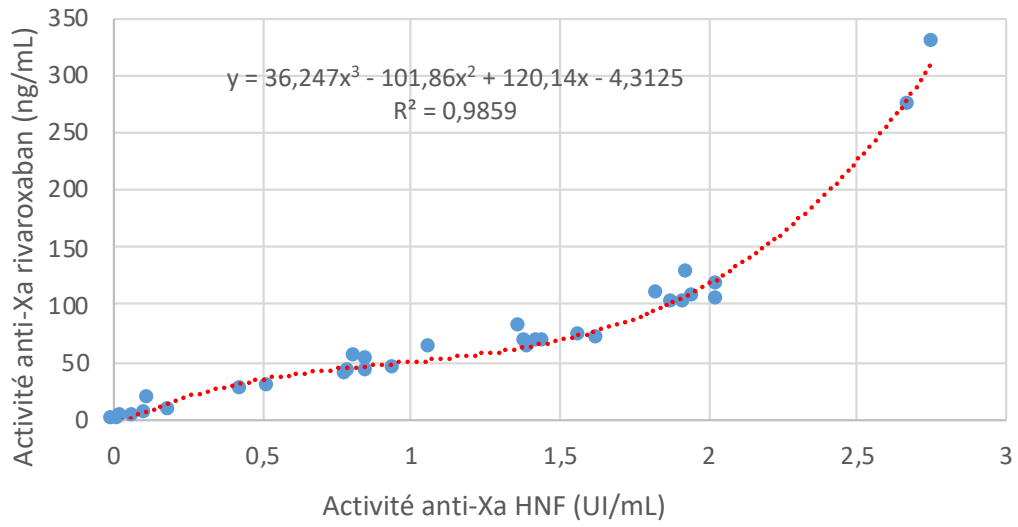
Rivaroxaban - CH d'Arcachon



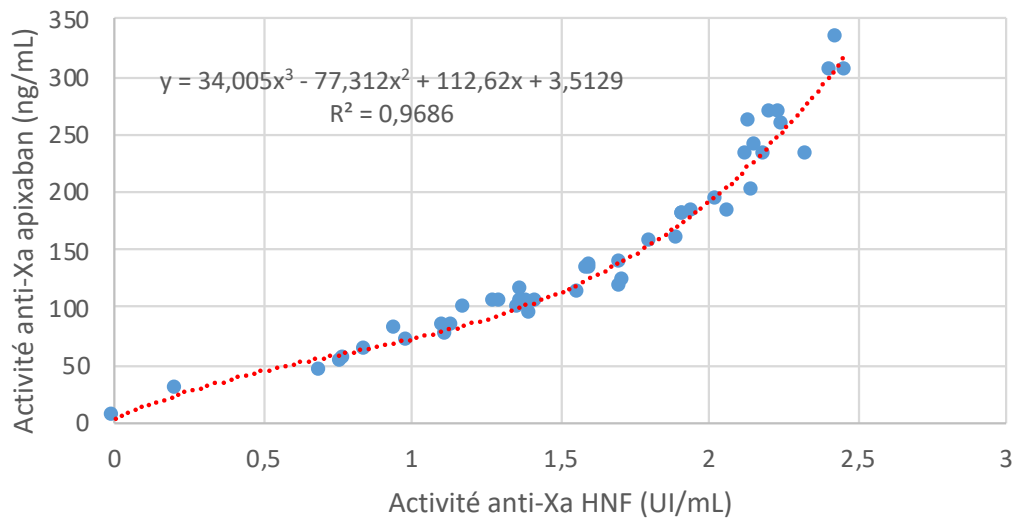
Apixaban - CH d'Arcachon



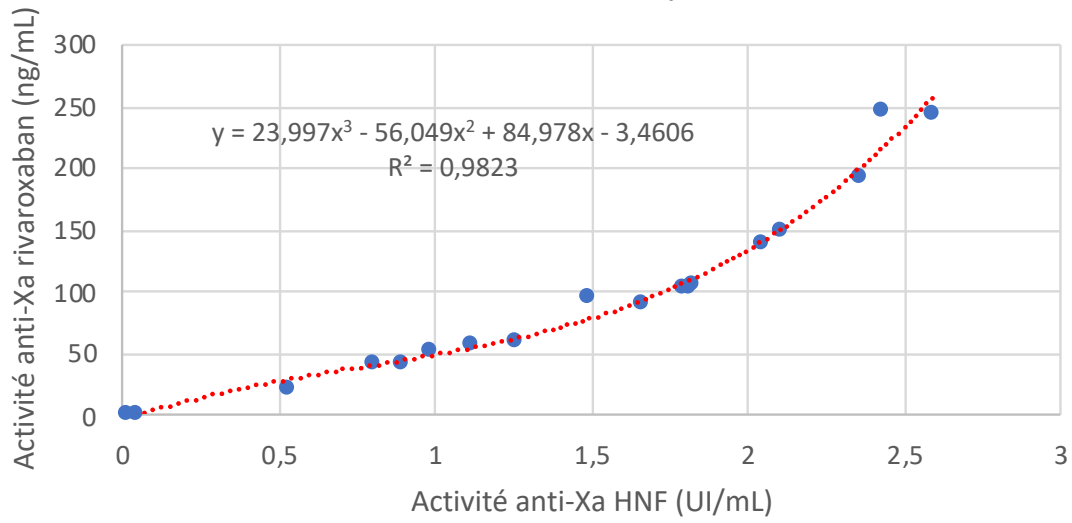
Rivaroxaban - CH de Langon



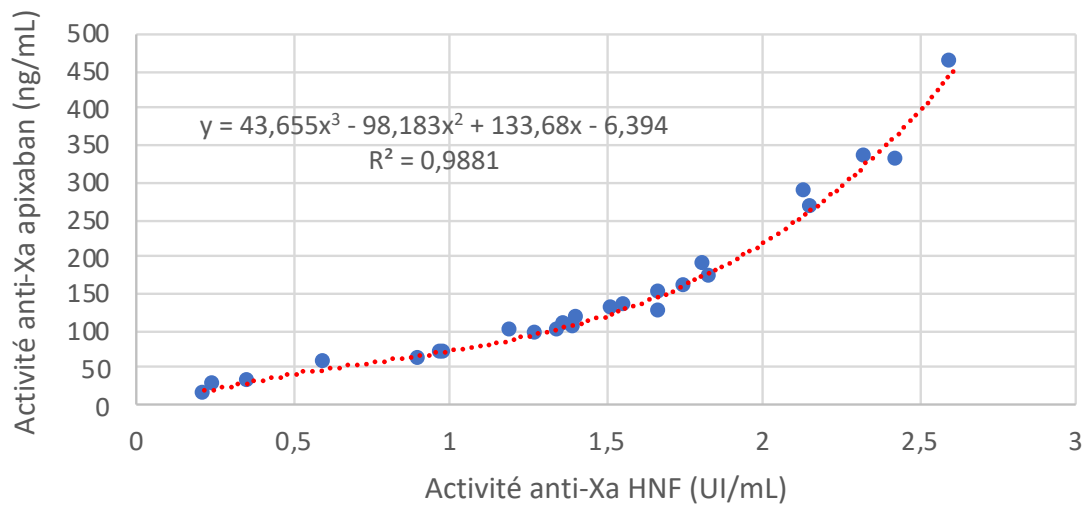
Apixaban - CH de Langon



Rivaroxaban - Laboratoire Accolab SO (Clinique Mut. du Médoc)



Apixaban- Laboratoire Accolab SO (Clinique Mut. du Médoc)



Bibliographie

1. Weitz JI, Harenberg J. New developments in anticoagulants: Past, present and future. *Thromb Haemost.* 28 2017;117(7):1283-8.
2. Shah R, Rogers KC, Matin K, Askari R, Rao SV. An updated comprehensive meta-analysis of bivalirudin vs heparin use in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* janv 2016;171(1):14-24.
3. Anticoagulants oraux directs (AODs) [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-oraux-directs-aods>
4. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* oct 2009;15 Suppl 1:9S-16S.
5. PRADAXA 110 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 31 janv 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/pradaxa_110_mg_gel-85671.html
6. Huel NH, Nar H, Pripke H, Ries U, Stassen J-M, Wienen W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem.* 25 avr 2002;45(9):1757-66.
7. van Ryn J, Huel N, Waldmann L, Wienen W. Dabigatran Inhibits Both Clot-Bound and Fluid Phase Thrombin In Vitro: Effects Compared to Heparin and Hirudin. *Blood.* 16 nov 2007;110(11):3998-3998.
8. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans. *Drug Metab Dispos.* 1 févr 2008;36(2):386-99.
9. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* oct 2010;30(10):1885-9.
10. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Direct Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran in Healthy Elderly Subjects. *Clin Pharmacokinet.* 1 janv 2008;47(1):47-59.
11. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet.* avr 2010;49(4):259-68.
12. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* déc 2008;48(12):1411-9.
13. PRAXBIND 2,5 g/50 ml sol inj/p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 31 janv 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/praxbind_2_5_g_50_ml_sol_inj_p_perf-163609-indications.html
14. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2 mai 2013;121(18):3554-62.
15. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* mai 2015;113(5):943-51.
16. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 6 août 2015;373(6):511-20.
17. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al.

- Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 03 2017;377(5):431-41.
18. Jiang X, Crain EJ, Luetzgen JM, Schumacher WA, Wong PC. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor, inhibits human clot-bound factor Xa activity in vitro. *Thromb Haemost.* avr 2009;101(4):780-2.
 19. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer K-H, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost JTH.* mars 2005;3(3):514-21.
 20. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance. 2014;78.
 21. CT-15006_LIXIANA_AVC_FANV_PIC_INS_Avis2_CT15006.pdf [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15006_LIXIANA_AVC_FANV_PIC_INS_Avis2_CT15006.pdf
 22. Research C for DE and. Novel Drug Approvals for 2017. FDA [Internet]. 14 févr 2020 [cité 26 févr 2020]; Disponible sur: <http://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2017>
 23. Avis favorable pour l'octroi d'une AMM pour 16 nouveaux médicaments, 12 avis positifs pour des extensions d'indication : retour sur la réunion de juillet 2018 du CHMP - Point d'Informaton - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Avis-favorable-pour-l-octroi-d-une-AMM-pour-16-nouveaux-medicaments-12-avis-positifs-pour-des-extensions-d-indication-retour-sur-la-reunion-de-juillet-2018-du-CHMP-Point-d-Informaton>
 24. Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, Lampe T, Pernerstorfer J, Schlemmer K-H, et al. Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Med Chem.* 22 sept 2005;48(19):5900-8.
 25. XARELTO 10 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/xarelto_10_mg_cp_pellic-89247.html
 26. XARELTO 15 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/xarelto_15_mg_cp_pellic-113988.html
 27. XARELTO 20 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/xarelto_20_mg_cp_pellic-113989.html
 28. Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther.* juill 2013;51(7):549-61.
 29. Kubitzka D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther.* oct 2005;78(4):412-21.
 30. Kubitzka D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* déc 2005;61(12):873-80.
 31. Weinz C, Buetehorn U, Daehler H-P, Kohlsdorfer C, Pleiss U, Sandmann S, et al. Pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--in rats and dogs. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* sept 2005;35(9):891-910.
 32. Mueck W, Becka M, Kubitzka D, Voith B, Zuehlsdorf M. Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor xa inhibitor--in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* juin 2007;45(6):335-44.
 33. Lang D, Freudenberger C, Weinz C. In vitro metabolism of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in liver microsomes and hepatocytes of rats, dogs, and humans. *Drug*

Metab Dispos Biol Fate Chem. mai 2009;37(5):1046-55.

34. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther.* juill 2011;338(1):372-80.

35. Hodin S, Basset T, Jacqueroix E, Delezay O, Clotagatide A, Perek N, et al. In Vitro Comparison of the Role of P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein on Direct Oral Anticoagulants Disposition. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* avr 2018;43(2):183-91.

36. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2013;76(3):455-66.

37. Weinz C, Schwarz T, Kubitz D, Mueck W, Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* mai 2009;37(5):1056-64.

38. Kubitz D, Becka M, Roth A, Mueck W. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Clin Pharmacol.* mars 2013;53(3):249-55.

39. Kubitz D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2010;70(5):703-12.

40. Kubitz D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2013;76(1):89-98.

41. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* oct 2019;58(10):1265-79.

42. ELIQUIS 2,5 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/eliquis_2_5_mg_cp_pellic-107620.html

43. Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, Boyd RA, Wang J, Zhang D, et al. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* avr 2016;16(2):119-27.

44. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* janv 2009;37(1):74-81.

45. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2013;75(2):476-87.

46. Frost C, Nepal S, Wang J, Schuster A, Byon W, Boyd RA, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2013;76(5):776-86.

47. He K, Luetgen JM, Zhang D, He B, Grace JE, Xin B, et al. Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* sept 2011;36(3):129-39.

48. Zhang D, He K, Herbst JJ, Kolb J, Shou W, Wang L, et al. Characterization of efflux transporters involved in distribution and disposition of apixaban. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* avr 2013;41(4):827-35.

49. Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CE, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* mars 2010;38(3):448-58.

50. Frost CE, Byon W, Song Y, Wang J, Schuster AE, Boyd RA, et al. Effect of

- ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2015;79(5):838-46.
51. Chang M, Yu Z, Shenker A, Wang J, Pursley J, Byon W, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol.* mai 2016;56(5):637-45.
 52. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol.* mai 2016;56(5):628-36.
 53. Frost C, Yu Z, Wang J, Li T, Zeigler C, Schuster A, et al. SINGLE-DOSE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF APIXABAN IN SUBJECTS WITH MILD OR MODERATE HEPATIC IMPAIRMENT. In 2009. p. S34-S34.
 54. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* avr 2013;19(4):446-51.
 55. Siegal D, Lu G, Leeds JM, Karbarz M, Castillo J, Mathur V, et al. Safety, pharmacokinetics, and reversal of apixaban anticoagulation with andexanet alfa. *Blood Adv.* 26 sept 2017;1(21):1827-38.
 56. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 17 déc 2015;373(25):2413-24.
 57. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 04 2019;380(14):1326-35.
 58. Heo Y-A. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs.* juill 2018;78(10):1049-55.
 59. BUCKINGHAM L. Ondexxya [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 27 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya>
 60. Milling TJ, Kaatz S. Preclinical and Clinical Data for Factor Xa and « Universal » Reversal Agents. *Am J Med.* nov 2016;129(11S):S80-8.
 61. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux, Commission de la transparence de la HAS [Internet]. [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234.pdf
 62. [fiche_bon_usage_anticoagulants_oraux.pdf](#).
 63. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost JTH.* 24 janv 2013;
 64. Tripodi A. The laboratory and the direct oral anticoagulants. *Blood.* 16 mai 2013;121(20):4032-5.
 65. Tamigniau A, Douxfils J, Nicolas J-B, Devalet B, Larock A-S, Spinewine A, et al. [Why, when and how to monitor new oral anticoagulants]. *Rev Med Suisse.* 5 févr 2014;10(416):326-33.
 66. Simpson BH, Reith DM, Medlicott NJ, Smith AJ. Exposure Response Supports Therapeutic Drug Monitoring for Dabigatran Etexilate in Patients with Atrial Fibrillation. *TH Open Companion J Thromb Haemost.* juill 2019;3(3):e210-5.
 67. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 4 févr 2014;63(4):321-8.
 68. Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and

- pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* janv 2014;53(1):1-16.
69. Douxfils J, Ageno W, Samama C-M, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost JTH.* 2018;16(2):209-19.
 70. Dager WE, Gosselin RC, Kitchen S, Dwyre D. Dabigatran effects on the international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and fibrinogen: a multicenter, in vitro study. *Ann Pharmacother.* déc 2012;46(12):1627-36.
 71. Schmohl M, Gansser D, Moschetti V, Stangier J. Measurement of dabigatran plasma concentrations by calibrated thrombin clotting time in comparison to LC-MS/MS in human volunteers on dialysis. *Thromb Res.* mars 2015;135(3):532-6.
 72. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, Boija EE, Söderblom L, Norberg E-M, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol.* nov 2013;69(11):1875-81.
 73. Jones SDF, Eaddy NS, Chan GTC. Dabigatran: laboratory monitoring. *Pathology (Phila).* 1 oct 2012;44(6):578-80.
 74. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* mai 2012;107(5):985-97.
 75. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wiene W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* juin 2010;103(6):1116-27.
 76. Helin TA, Pakkanen A, Lassila R, Joutsu-Korhonen L. Laboratory assessment of novel oral anticoagulants: method suitability and variability between coagulation laboratories. *Clin Chem.* mai 2013;59(5):807-14.
 77. Hawes EM, Deal AM, Funk-Adcock D, Gosselin R, Jeanneret C, Cook AM, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *J Thromb Haemost JTH.* août 2013;11(8):1493-502.
 78. Douxfils J, Chatelain B, Hjemdahl P, Devalet B, Sennesael A-L, Wallemacq P, et al. Does the Russell Viper Venom time test provide a rapid estimation of the intensity of oral anticoagulation? A cohort study. *Thromb Res.* mai 2015;135(5):852-60.
 79. Seyve L, Richarme C, Polack B, Marlu R. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM). *Int J Lab Hematol.* févr 2018;40(1):84-93.
 80. Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, Popovsky MA, Omert LA. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med.* mai 2015;139(5):665-73.
 81. Poli S, Härtig F, Spencer C, Ebner M, Birschmann I, Kuhn J, et al. Diagnostic Accuracy of a Novel Chromogenic Direct Thrombin Inhibitor Assay: Clinical Experiences for Dabigatran Monitoring. *Thromb Haemost.* 2017;117(12):2369-75.
 82. Ebner M, Birschmann I, Peter A, Härtig F, Spencer C, Kuhn J, et al. Limitations of Specific Coagulation Tests for Direct Oral Anticoagulants: A Critical Analysis. *J Am Heart Assoc.* 02 2018;7(19):e009807.
 83. Mullier F, Douxfils J, Tamigniau A, Dogné J-M, Horellou M-H, Flaujac C, et al. [Non-VKA oral anticoagulants: an update for the clinical biologists]. *Ann Biol Clin (Paris).* juin 2015;73(3):333-44.
 84. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Flem LL, Guinet C, et al. Evaluation of the prothrombin time for measuring rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls: results of a multicenter field trial. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl*

Thromb. avr 2012;18(2):150-8.

85. Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, Samama MM. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients: results of an in vitro study. *J Thromb Haemost JTH*. janv 2011;9(1):226-8.
86. Francart SJ, Hawes EM, Deal AM, Adcock DM, Gosselin R, Jeanneret C, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *Thromb Haemost*. juin 2014;111(6):1133-40.
87. Tripodi A, Padovan L, Veena C, Scalabrino E, Testa S, Peyvandi F. How the direct oral anticoagulant apixaban affects thrombin generation parameters. *Thromb Res*. juin 2015;135(6):1186-90.
88. Dale BJ, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J, Weitz JI, Eikelboom JW. Comparison of the effects of apixaban and rivaroxaban on prothrombin and activated partial thromboplastin times using various reagents. *J Thromb Haemost JTH*. nov 2014;12(11):1810-5.
89. Dincq A-S, Lessire S, Chatelain B, Gourdin M, Dogné J-M, Mullier F, et al. Impact of the Direct Oral Anticoagulants on Activated Clotting Time. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(1):e24-7.
90. Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, Kubitzka D, Becka M, Breddin H-K, et al. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol*. nov 2007;47(11):1398-407.
91. Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B, Chatelain C, Wallemacq P, Dogné J-M, et al. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost*. oct 2013;110(4):723-31.
92. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost*. déc 2010;104(6):1263-71.
93. Becker RC, Yang H, Barrett Y, Mohan P, Wang J, Wallentin L, et al. Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban--an oral, direct and selective factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. août 2011;32(2):183-7.
94. Gosselin RC, Francart SJ, Hawes EM, Moll S, Dager WE, Adcock DM. Heparin-Calibrated Chromogenic Anti-Xa Activity Measurements in Patients Receiving Rivaroxaban: Can This Test Be Used to Quantify Drug Level? *Ann Pharmacother*. juill 2015;49(7):777-83.
95. Bookstaver DA, Sparks K, Pybus BS, Davis DK, Marcisisin SR, Sousa JC. Comparison of Anti-Xa Activity in Patients Receiving Apixaban or Rivaroxaban. *Ann Pharmacother*. 2018;52(3):251-6.
96. Yates SG, Smith S, Tharpe W, Shen Y-M, Sarode R. Can an anti-Xa assay for low-molecular-weight heparin be used to assess the presence of rivaroxaban? *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. oct 2016;55(2):212-5.
97. Margetić S, Čelap I, Delić Brkljačić D, Pavlović N, Šupraha Goreta S, Kobasić I, et al. Chromogenic anti-FXa assay calibrated with low molecular weight heparin in patients treated with rivaroxaban and apixaban: possibilities and limitations. *Biochem Medica*. 15 févr 2020;30(1):010702.
98. Beyer J, Trujillo T, Fisher S, Ko A, Lind SE, Kiser TH. Evaluation of a Heparin-Calibrated Antifactor Xa Assay for Measuring the Anticoagulant Effect of Oral Direct Xa Inhibitors. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. juill 2016;22(5):423-8.
99. Gosselin R, Grant RP, Adcock DM. Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays. *Int J Lab Hematol*. oct 2016;38(5):505-13.

100. Sabor L, Raphaël M, Dogné J-M, Mullier F, Douxfils J. Heparin-calibrated chromogenic anti-Xa assays are not suitable to assess the presence of significant direct factor Xa inhibitors levels. *Thromb Res.* 2017;156:36-8.
101. Kim PY, Yeh CH, Dale BJ, Leslie BA, Stafford AR, Fredenburgh JC, et al. Mechanistic Basis for the Differential Effects of Rivaroxaban and Apixaban on Global Tests of Coagulation. *TH Open Companion J Thromb Haemost.* avr 2018;2(2):e190-201.
102. OMS | Accident vasculaire cérébral (AVC) [Internet]. WHO. [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/topics/cerebrovasculaire_accident/fr/
103. Collège des Enseignants de Neurologie - 5ème Edition (Edition Elsevier Masson), disponible via l'ENT de l'Université de Bordeaux sur Elibrary [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://www-elsevierelibrary-fr.docelec.u-bordeaux.fr/product/neurologie15187927>
104. DGOS. L'accident vasculaire cérébral [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc/article/l-accident-vasculaire-cerebral>
105. Accident vasculaire cérébral (AVC) | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/accident-vasculaire-cerebral-avc>
106. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/29-30/2019_29-30_0.html
107. Netter FH. Atlas d'anatomie humaine, 7ème édition (Edition Elsevier Masson) [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.docelec.u-bordeaux.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294756290500151#hl0001568>
108. Huguette L-N. Rapport d'évaluation technologique HAS, Organisation de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu par thrombectomie mécanique, Juillet 2018. 2018;133.
109. ACTILYSE 10 mg pdre/solv p sol inj - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/actilyse_10_mg_pdre_solv_p_sol_inj-242.html
110. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 26 2018;378(17):1573-82.
111. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Ahmed S, Hassan M, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis.* nov 2018;46(4):440-50.
112. [avc_prise_en_charge_precoce_-_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_recommandations.pdf) [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_recommandations.pdf
113. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 04 2018;378(1):11-21.
114. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 22 2018;378(8):708-18.
115. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* déc 2019;50(12):e344-418.

116. Correction to: Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. déc 2019;50(12):e440-1.
117. Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N, ESO-KSU session participants. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13-15 November 2016. *Eur Stroke J*. juin 2017;2(2):95-102.
118. Purrucker JC, Haas K, Wolf M, Rizos T, Khan S, Kraft P, et al. Haemorrhagic Transformation after Ischaemic Stroke in Patients Taking Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *J Stroke*. janv 2017;19(1):67-76.
119. Sakamoto Y, Okubo S, Nito C, Suda S, Matsumoto N, Abe A, et al. The relationship between stroke severity and prior direct oral anticoagulant therapy in patients with acute ischaemic stroke and non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2017;24(11):1399-406.
120. Meinel TR, Frey S, Arnold M, Kendroud S, Fischer U, Kaesmacher J, et al. Clinical presentation, diagnostic findings and management of cerebral ischemic events in patients on treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants - A systematic review. *PloS One*. 2019;14(3):e0213379.
121. Cappellari M, Bovi P. Intravenous thrombolysis for stroke in patients taking non-VKA oral anticoagulants: an update. *Thromb Haemost*. août 2015;114(2):440-4.
122. Liu M, Zheng Y, Li G. Safety of Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke Under Anticoagulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. sept 2018;27(9):2296-305.
123. Drouet L, Bal Dit Sollier C, Steiner T, Purrucker J. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: When is it appropriate and which methods should be used? *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2016;11(7):748-58.
124. Touzé E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, Sie P, Derex L. THROMBOLYSE INTRA VEINEUSE D'UN INFARCTUS CEREBRAL CHEZ UN PATIENT SOUS ANTICOAGULANT ORAL DIRECT – PROPOSITIONS DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE NEUROLOGIE VASCULAIRE (SFNV) ET DU GROUPE FRANÇAIS D'ETUDES SUR L'HEMOSTASE ET LA THROMBOSE (GFHT). :22.
125. Kepplinger J, Prakapenia A, Barlinn K, Siegert G, Gehrish S, Zerna C, et al. Standardized use of novel oral anticoagulants plasma level thresholds in a new thrombolysis decision making protocol. *J Thromb Thrombolysis*. févr 2016;41(2):293-300.
126. Rapport HAS-résultats des indicateurs pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins-Prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral - Campagne 2017 Données 2016 [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport_avc_2017.pdf
127. Blanc-Labarre C, Delpont B, Hervieu-Bègue M, Osseby G-V, Ricolfi F, Thouant P, et al. [Acute management of ischemic stroke in 2017]. *Rev Med Interne*. juin 2018;39(6):408-13.
128. Boissier E, Calmette L, Delahousse B, Flaujac C, Françoise M, Mauge L. Recommandations préanalytiques en hémostase : Stabilité des paramètres d'hémostase générale et délais de réalisation des examens. 2017;29.
129. McGrail R, Revsholm J, Nissen PH, Grove EL, Hvas A-M. Stability of direct oral anticoagulants in whole blood and plasma from patients in steady state treatment. *Thromb Res*. 1 déc 2016;148:107-10.
130. DP_AVC2017.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2017-10/DP_AVC2017.pdf

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- 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, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

ABSTRACT

Ischemic stroke and DOACs: management of biological assays in the context of telethrombolysis in Nouvelle-Aquitaine

Direct oral anticoagulants (DOACs) do not require systematic biological monitoring. However, to perform a thrombolysis in the context of an ischemic stroke, the dosage of their anticoagulant activity is essential: a DOAC concentration of less than 30 or 50 ng/mL (depending on the sources) is recommended. In Bordeaux University Hospital, neurologists are required to realize thrombolysis remotely (via a telemedicine device) for patients admitted in peripheral centers in the Nouvelle-Aquitaine Region, without often having specific dosages of DOACs. We therefore studied the correspondence of these assays with hemostasis tests available on site. For dabigatran, the thrombin time is interesting but is no longer available because it is not financially covered. For rivaroxaban and apixaban, we used the anti-Xa assay for UFH in 5 centers using 2 types of reagents: Liquid Anti-Xa HemosIL® Werfen (Bordeaux University Hospital, Exalab Laboratory for Blaye Hospital, Arcachon Hospital) and STA-Liquid Anti-Xa® Stago (Langon Hospital, Accolab Laboratory for Mutualist Clinic of Médoc).

We found a very good correlation between anti-Xa activities for DOAC and UFH with a degree 3 polynomial model ($R^2 > 0,96$). We established cut-offs of anti-Xa activity for UFH in IU/mL corresponding to decision thresholds of 30 and 50 ng/mL. In Bordeaux University Hospital, their sensitivity and specificity are very satisfactory (>96%). However, they could not be calculated in the peripheral centers, due to a lack of dosages around the decision thresholds. We also noted a very significant inter-reagent variability, with much higher cut-offs for the Stago reagent.

These results are very promising. However, the proposed cut-offs will need to be verified by a complementary study including more dosages around the decision thresholds.

KEYWORDS: Direct oral anticoagulants; ischemic stroke; telethrombolysis; biological assays.

RESUME

AVC ischémique et AOD : gestion des dosages biologiques dans le cadre des téléthrombolyse en Nouvelle-Aquitaine

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ne nécessitent pas de surveillance biologique systématique. Cependant, pour réaliser une thrombolyse dans le cadre d'un AVC ischémique, le dosage de leur activité anticoagulante est indispensable : une concentration en AOD inférieure à 30 ou 50 ng/mL (selon les sources) est préconisée. Au CHU de Bordeaux, les neurologues sont amenés à réaliser une thrombolyse à distance (via un dispositif de télé-médecine) pour les patients accueillis dans les centres périphériques de la Région Nouvelle-Aquitaine, sans avoir souvent de dosages spécifiques des AOD. Nous avons donc étudié la correspondance de ces dosages avec des tests d'hémostase disponibles sur place. Pour le dabigatran, le temps de thrombine est intéressant mais n'est plus disponible car dé remboursé. Pour le rivaroxaban et l'apixaban, nous avons utilisé le dosage de l'activité anti-Xa HNF dans 5 centres utilisant 2 types de réactifs : Liquid Anti-Xa HemosIL® Werfen (CHU de Bordeaux, Laboratoire Exalab pour le CH de Blaye, CH d'Arcachon) et STA-Liquid Anti-Xa® Stago (CH de Langon, Laboratoire Accolab pour la Clinique Mutualiste du Médoc).

On retrouve une très bonne corrélation entre les activités anti-Xa AOD et HNF avec un modèle polynomial de degré 3 ($R^2 > 0,96$). Nous avons établi des cut-offs d'activité anti-Xa HNF en UI/mL correspondant aux seuils décisionnels de 30 et 50 ng/mL. Au CHU de Bordeaux, leurs sensibilité et spécificité sont très satisfaisantes (>96%). En revanche, elles n'ont pas pu être calculées dans les centres périphériques, du fait d'un nombre insuffisant de dosages autour des seuils décisionnels. A noter également une variabilité inter-réactif très importante, avec des cut-offs beaucoup plus élevés pour le réactif Stago.

Ces résultats sont très prometteurs. Néanmoins, les cut-offs proposés devront être vérifiés par une étude complémentaire incluant davantage de dosages autour des seuils décisionnels.

MOTS-CLES : Anticoagulants oraux directs ; AVC ischémique ; téléthrombolyse ; dosages biologiques.

TITRE et RESUME en anglais : voir dernière page de thèse

DISCIPLINE : Biologie Médicale

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Laboratoire d'Hématologie, CHU de Bordeaux
Groupe Hospitalier Pellegrin – PABIM – LU
Place Amélie Raba Léon – 33076 Bordeaux