



**HAL**  
open science

# Une étude rétrospective des dosages d'anticoagulants oraux directs au CHU de Bordeaux : l'étude Rétro-AOD

Thibaud Cavaillez

► **To cite this version:**

Thibaud Cavaillez. Une étude rétrospective des dosages d'anticoagulants oraux directs au CHU de Bordeaux : l'étude Rétro- AOD. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03261031

**HAL Id: dumas-03261031**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03261031>**

Submitted on 15 Jun 2021

**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 MEDICALES**

Année 2021

Thèse n°3053

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

**Spécialité Anesthésie-Réanimation**

Présentée et soutenue publiquement

Le 14/06/2021

Par CAVAILLEZ Thibaud, Antoine

Né le 02/01/1993 à La Garenne-Colombes (92)

**Une étude rétrospective des dosages d'anticoagulants  
oraux directs au CHU de Bordeaux : l'étude Rétro-  
AOD**

Sous la direction de Madame le Docteur Stéphanie ROULLET

Rapporteur Madame le Professeur Anne GODIER

Membres du jury :

M. le Professeur Matthieu BIAIS  
Mme la Professeur Chloé JAMES  
Mme la Docteur Cécile DEGRYSE  
M. le Professeur Alexandre OUATTARA  
Mme le Docteur Stéphanie ROULLET

Président du Jury  
Juge  
Juge  
Juge  
Directrice de thèse

# **Titre : Une étude rétrospective des dosages d'anticoagulants oraux directs au CHU de Bordeaux : l'étude Rétro-AOD.**

## **Résumé :**

L'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD : dabigatran, rivaroxaban et apixaban) est en augmentation. Le dosage de l'efficacité de ces médicaments se fait par des méthodes spécifiques. La littérature est pauvre concernant la pratique courante de ces dosages spécifiques. Nous avons rétrospectivement analysé les 2197 dosages chez 1488 patients réalisés au CHU de Bordeaux en 2017 et 2018.

Près de 80 % des dosages étaient réalisés chez des patients traités pour une fibrillation atriale, 15 % pour un antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse. Dans 35 % des cas, le dosage était réalisé dans le cadre d'un geste invasif ou à risque hémorragique en situation d'urgence, 10 % pour un AVC ischémique, 16 % pour une procédure invasive programmée, 14 % pour un saignement et 13 % dans le cadre d'une insuffisance rénale. 34 % des dosages ont amené à la réalisation d'une procédure invasive, 12 % à repousser celle-ci et plus de 50 % des dosages n'ont pas eu d'impact sur la prise en charge des patients. Les procédures invasives étaient réalisées dans plus de 60 % des cas après un dosage montrant une activité anticoagulante indétectable ( $< 30$  ng/mL). Dans 95 cas, le dosage était fait dans un contexte de réversion de l'anticoagulation (dosage avant réversion pour décider de l'indication de celle-ci ou contrôle après réversion).

La corrélation avec les tests standards d'hémostase était plutôt mauvaise, en accord avec les données de la littérature.

Notre étude montre des pratiques de dosage des AOD assez disparates, avec un nombre important de dosages réalisé en-dehors des recommandations et qui ne menaient pas à une modification de la prise en charge des patients dans une majorité des cas.

**Mots clés :** Dosage, AOD, Coagulation, Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran

# **Title : A retrospective study of direct oral anticoagulants dosages in the CHU de Bordeaux : the Rétro-AOD study**

## **Abstract :**

Prescription of direct oral anticoagulant (DOAC : dabigatran, rivaroxaban and apixaban) is increasing. Dosage of the efficacy of these medications is done by specific methods. Literature review is scarce regarding clinical practice of these specific dosages. We retrospectively analyzed 2197 dosages among 1488 patients carried out at the Bordeaux teaching hospital in 2017 and 2018.

Almost 80 % of dosages were carried out in patients treated for atrial fibrillation, 15 % for venous thrombo-embolism. In 35 % of cases, dosage was done in the context of an invasive or with an hemorrhagic risk procedure in an emergency setting, 10 % for an ischemic stroke, 16 % for an invasive scheduled procedure, 14 % for a bleeding situation and 13 % in a case of renal failure. 34 % of dosages led to carrying the invasive procedure, 12 % to postpone it and more than 50 % had no impact on the patient's care. Invasive procedures carried out were in more than 60 % of the cases after a dosage that showed an anticoagulant activity undetectable (< 30 ng/mL). In 95 cases, dosage was done in a context of drug reversion (dosage before reversion to decide of its indication or control after reversion).

Correlation with classical hemostasis test was rather poor, as it has already been shown in literature.

Our study shows heterogeneous clinical practice regarding DOAC dosages, with a significant number of prescription outside guidelines or that did not led to a significant modification of the patient's care in a majority of cases.

**Keywords :** Dosage, DOAC, Coagulation, Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran

## **Remerciements**

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Matthieu Biais

Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Merci pour ton énergie dans l'enseignement de l'anesthésie et de la réanimation, et pour ton engagement dans le suivi des internes et pour le pôle.

A la rapporteur de thèse,

Madame le Professeur Anne Godier

Merci d'avoir accepté de rapporter ce travail et pour vos cours de grande qualité dans le domaine de l'hémostase en anesthésie et réanimation.

Aux membres du jury de thèse

Madame le Professeur Chloé James

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, merci pour avoir participé à l'élaboration du travail de recherche clinique et pour vos idées et vos retours.

Madame le Docteur Cécile Degryse

Merci de faire partie de ce jury, merci pour ton accueil, ta gentillesse et ta bienveillance lors de mon premier stage en anesthésie, et pour ton travail en tant que cheffe de l'anesthésie et de la réanimation sur le Tripode.

Monsieur le Professeur Alexandre Ouattara

Merci pour avoir accepté de participer à ce jury, merci pour votre engagement dans la recherche clinique et l'enseignement de vos internes, et merci de nous pousser à donner le meilleur de nous-même en stage et pour nos patients.

Et enfin à ma directrice de thèse

Madame le Docteur Stéphanie Rouillet

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail de thèse, pour le soutien que tu m'as apporté pour le mener à bien, pour ton implication dans l'enseignement et la recherche de notre spécialité et pour ta gentillesse et ton accessibilité envers les internes.

A mes parents

Pour m'avoir donné toutes les cartes nécessaires pour réussir ces études, pour votre soutien sans faille, pour votre présence aimante et jamais démentie.

Aux membres de ma famille Papy, Mamée, Mamie et Dany

Merci d'avoir toujours été présents pour moi, de m'avoir soutenu et encouragé tout au long de ces années.

A mes co-externes Nicolas, Boris, Marion, Thomas, Emilie, David, Romain, Jane, Benoît et les autres, ainsi qu'à Harold. Votre présence m'a été indispensable durant toutes mes études, et surtout pendant les périodes de révision intense du concours.

A Radjiv, dont l'excellence médicale et l'humanité a été un modèle durant mes études.

A Benoît, Adélaïde, Didier et à l'ensemble de l'équipe d'orthopédie, pour m'avoir accueilli lors de ma découverte de l'anesthésie et de Bordeaux.

A l'équipe de réanimation d'Agen, à mes co-internes PAF, Toufik et Rokaya ainsi qu'à l'ensemble des membres de l'internat, pour ces soirées barbecues en été, vos sourires et votre gentillesse.

A l'équipe de neuroréanimation, pour votre sérieux, votre enthousiasme dans la pédagogie et pour la prise en charge médicale des patients.

Aux anesth et IADE de l'urovasculaire, une de mes plus belles rencontres professionnelles. A mes co-internes Bastien et Thomas.

A Ariane, Benjamin, Julien, Antoine et Mickaël pour les 6 mois passés au CFXM, ainsi qu'à l'équipe du bloc et de la réa brûlés, et tout particulièrement à Florian et Maxime. Merci tout particulièrement à Axelle, la meilleure des IADE et des couturières.

A Hamza, Bastien, Marine, Timothé, Lucie C, Pierre-Lou et surtout Lucie H, pour votre bonne humeur dans une période qui en manquait. Merci aux équipes de la pédiatrie et de la maternité pour l'enseignement que vous nous avez donné.

A mes co-internes de réa cardio pour ces soirées, entre deux confinements, et à tous ceux qui peuvent vous conter l'histoire du ventricule droit.

A Clément et Victor, à Merry, Manon, Grégory, Rémi et l'ensemble de l'équipe anesthésique et à la réanimation du CH de Pau, pour la confiance que vous m'avez accordée et pour un stage qui m'a tant apporté.



# Table des matières

<b>Abréviations.....</b>	<b>9</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>10</b>
Emergence et avantages des anticoagulants oraux directs.....	10
Dosage des AOD.....	12
Indications et limites des dosages d’AOD.....	15
<b>Objectif du travail de thèse.....</b>	<b>19</b>
<b>Article original.....</b>	<b>20</b>
Introduction.....	24
Methods.....	27
Results.....	30
Discussion.....	35
<b>Discussion.....</b>	<b>52</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>61</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>62</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>67</b>
<b>Serment d’Hippocrate.....</b>	<b>75</b>

## Abréviations

AMM .....	Autorisation de Mise sur le Marché
AOD.....	Anticoagulant Oral Direct
AUC.....	Area Under the Curve
AVC.....	Accident Vasculaire Cérébral
AVK.....	Antagonistes de la Vitamine K
CCP.....	Concentré de Complexes Prothrombinique
CHU .....	Centre Hospitalier Universitaire
DTT .....	Diluted Thrombin Time
ECA .....	Ecarine Clotting Assay
EP .....	Embolie Pulmonaire
FA .....	Fibrillation Atriale
GIHP .....	Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire
HBPM.....	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF .....	Héparine Non Fractionnée
IMC.....	Indice de Masse Corporelle
INR .....	International Normalized Ratio
MTEV .....	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
ROC.....	Receiver Operating Characteristic
TCA .....	Temps de Céphaline avec Activateur
TP .....	Taux de Prothrombine

## Introduction

### Emergence et avantages des anticoagulants oraux directs

Les traitements à visée anticoagulante sont utilisés depuis 70 ans [1]. Ils sont représentés de façon historique par les antagonistes de la vitamine K (AVK) : warfarine, acénocoumarol et fluindione, ainsi que par l'héparine non fractionnée (HNF) et ses dérivés héparines de bas poids moléculaire (HBPM) [1]. Le dosage de l'activité anticoagulante se fait pour les AVK par la mesure de l'international normalized ratio (INR) dérivé du taux de prothrombine (TP) et pour les héparinoïdes par le temps de céphaline avec activateur (TCA) [1]. Ces médicaments souffrent cependant de plusieurs défauts, parmi lesquels on peut citer de multiples interactions médicamenteuses et alimentaires, un risque perçu d'inefficacité ou à l'inverse de complications hémorragiques, ainsi que la nécessité de contrôles biologiques fréquents de leur efficacité [2-3].

Le temps passé avec un INR dans les cibles thérapeutiques est estimé selon plusieurs études aux alentours de 58 % [4-5]. Dans une méta-analyse de 43 articles, Mearns et al ont montré le lien entre la proportion de temps passé avec un INR sur-dosé et sous-dosé et le risque d'hémorragie et de thrombose, respectivement [6]. Pour ces raisons, ils sont souvent sous-utilisés avec de fréquentes ruptures thérapeutiques [3,7].

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont des traitements à visée anticoagulante introduits en 2008. Depuis leur mise sur le marché, les situations cliniques pour lesquelles les AOD sont autorisés et utilisés sont en augmentation. Leurs principales indications sont le traitement préventif et curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), ainsi que la récurrence de celle-ci ; la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire ou d'autres troubles du rythme

supra-ventriculaire. Leur utilisation est en augmentation de façon importante dans le monde [8-10].

Contrairement aux AVK qui agissent en bloquant la resynthèse de la vitamine K et aux héparines qui potentialisent l'action de l'antithrombine et favorisent donc l'effet antithrombotique de celle-ci, ils agissent de façon directe sur la cascade de la coagulation en bloquant les facteurs II activé ou X activé (figure 1).

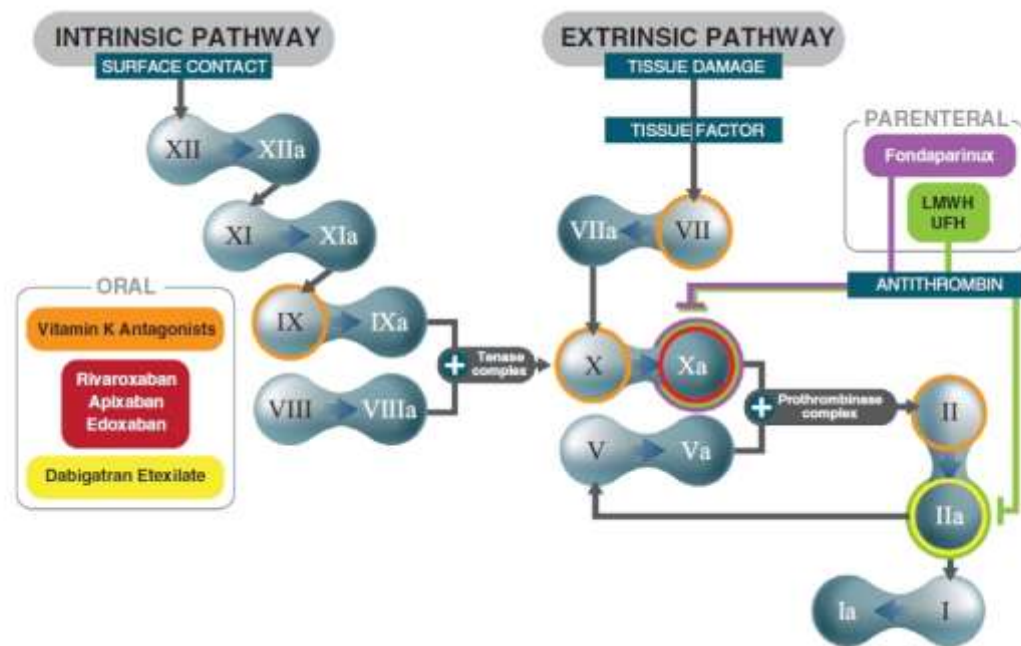


Figure 1. Mode d'action des anticoagulants d'après [11].

Trois AOD sont actuellement disponible en France : deux inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban et apixaban) et un inhibiteur direct du facteur IIa (dabigatran, administré sous la forme d'une prodrogue, le dabigatran étexilate). Ils ont démontré une efficacité égale voire supérieure aux AVK dans leurs indications, permettant une réduction du risque de mortalité et du risque de saignement majeur ainsi que de saignement intra-crânien dans le cadre de la MTEV [12-16] ou de la FA [17-19].

Parmi les bénéfices liés à l'utilisation de ces traitements par rapport à l'héparine ou aux AVK, on peut noter la prise per os d'une dose fixe du médicament (qui dépend de l'indication, de la fonction rénale, du poids, de l'âge et des co-médications), le plus faible nombre d'interactions médicamenteuses et alimentaires, et l'absence de nécessité de dosage de l'effet anticoagulant en pratique clinique quotidienne grâce à une biodisponibilité et des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques plus prévisibles [20]. Les caractéristiques des AOD sont résumées dans le tableau 1.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
t max	1 à 3 heures	2 à 4 heures	3 à 4 heures
t 1/2	12 à 17 heures	5 à 9 heures	12 heures
Liaison protéique	35 %	92 à 95 %	87 %
Excrétion rénale	80 %	66 %	27 %
Biodisponibilité	3 à 7 %	80 à 100 %	55 %

Tableau 1. Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des 3 AOD disponibles en France. D'après [11].

Cependant, la faible variabilité inter-individuelle décrite dans la littérature n'est pas toujours retrouvée en pratique courante. Une étude de Gulilat et al sur les concentrations plasmatiques d'apixaban et de rivaroxaban retrouvées dans une situation clinique de routine a mis en évidence des variations de concentrations d'une échelle de 50, et une proportion de patients en-dehors des concentrations prédites de 16 % pour l'apixaban et de 40 % pour le rivaroxaban [21].

### Dosage des AOD

Bien que le suivi en pratique courante des patients traités par AOD soit majoritairement clinique, il est possible de doser leur activité anticoagulante. Deux grandes

catégories de tests sont disponibles : l'utilisation des tests d'hémostase classique et les dosages spécifiques.

Les tests classiques (TP et INR, TCA) se sont révélés assez mal corrélés avec les tests spécifiques, et avec l'effet anticoagulant clinique [22-25]. Ainsi, Testa et al ont montré que des valeurs de TP et de TCA normales ne peuvent pas exclure une activité anticoagulante d'AOD significative, et que des valeurs augmentées de ces 2 paramètres ne sont pas toujours associées à des activités anti-Xa et anti-IIa significatives [23]. L'utilisation de ces tests biologiques peut donc se révéler dangereuse pour la sécurité des patients et ne doit pas être utilisée en pratique courante [26].

Des dosages spécifiques de l'activité anti-Xa générée par le rivaroxaban et l'apixaban, ou bien de l'activité anti-IIa du dabigatran, existent. Ils ne sont pas encore disponibles dans l'ensemble des hôpitaux [27], avec les structures hospitalo-universitaires plus à même de fournir l'accès à ces techniques 24 heures sur 24 que les plus petits hôpitaux. Ils ont montré leur capacité à fournir des résultats fiables et reproductibles sur une vaste échelle de concentrations.

La méthode de référence pour la détermination exacte de la concentration pharmacologique est la chromatographie liquide associée à la spectrométrie de masse. Cette méthode, coûteuse et chronophage, est cependant réservée à la recherche et n'est pas utilisable en pratique clinique. La recherche d'une méthode utilisable en clinique a permis d'identifier pour le dabigatran 2 méthodes dont les résultats sont fortement corrélés à la spectrométrie de masse : le temps de thrombine dilué (diluted thrombin time, DTT) et l'ecarin clotting assay (ECA), comme le montre la figure 2 [28]. Ces deux tests fournissent un temps de coagulation qui est ensuite exprimé sous forme de concentration en ng/mL [25]. Il existe aussi des tests chromogéniques d'activité anti-IIa.

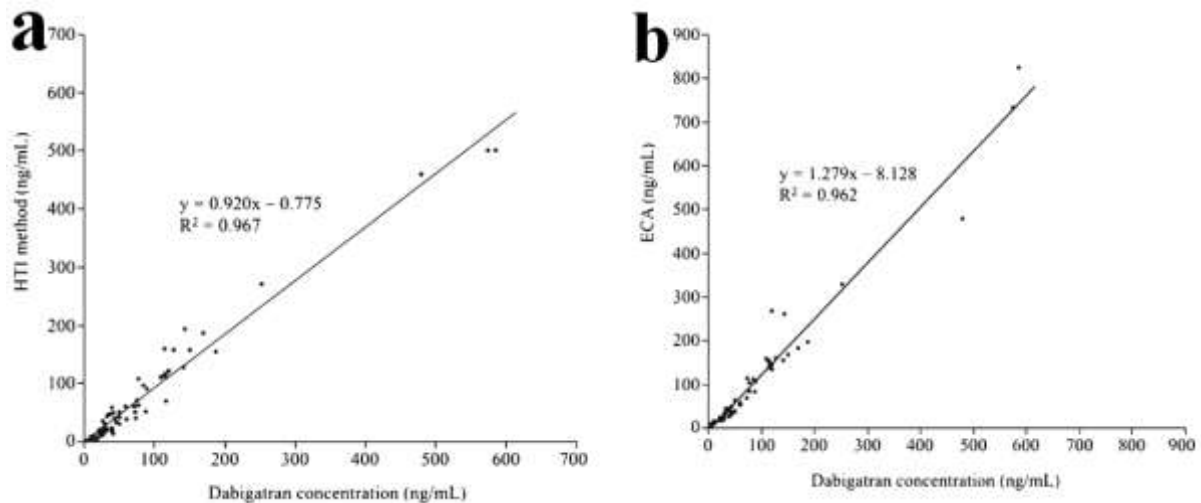


Figure 2. Corrélation entre la concentration en dabigatran obtenue par chromatographie et par DTT (a) et par ECA (b). D'après [28].

Pour le rivaroxaban et l'apixaban, les tests utilisés en clinique sont des mesures d'activité chromogéniques d'anti-Xa calibrées spécifiquement pour le médicament considéré et exprimées en ng/mL après calibration [25]. Des publications ont prouvé la bonne corrélation entre ces tests et la mesure par chromatographie liquide et spectrométrie de masse [29], comme démontré dans la figure 3.

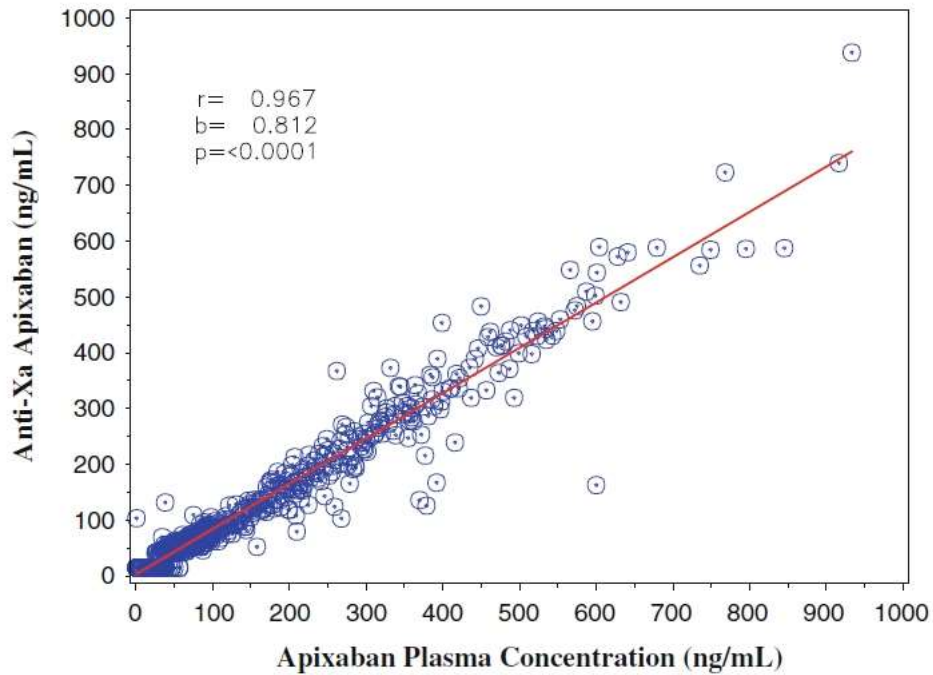


Figure 3. Corrélation entre la concentration en apixaban obtenue par chromatographie et par activité anti-Xa chromogénique spécifique. D'après [29].

Ces tests ont donc prouvé qu'ils fournissent des résultats fiables et reproductibles sur de vastes échelles de valeurs. Certaines études ont cependant mis en évidence la possibilité d'une plus faible précision du dosage lorsque les concentrations sont faibles et notamment aux alentours du seuil de 30 ng/mL, en-dessous duquel le traitement est considéré comme inactif [30].

### Indications et limites des dosages d'AOD

Comme nous l'avons vu, la mesure de l'efficacité biologique des AOD n'est pas nécessaire en pratique clinique quotidienne. Cependant, ces outils biologiques de dosage étant peu utilisés, la connaissance de leur existence, de leur utilité et de leurs limites peut faire défaut dans certaines situations où leur utilisation serait utile à la prise en charge du patient.



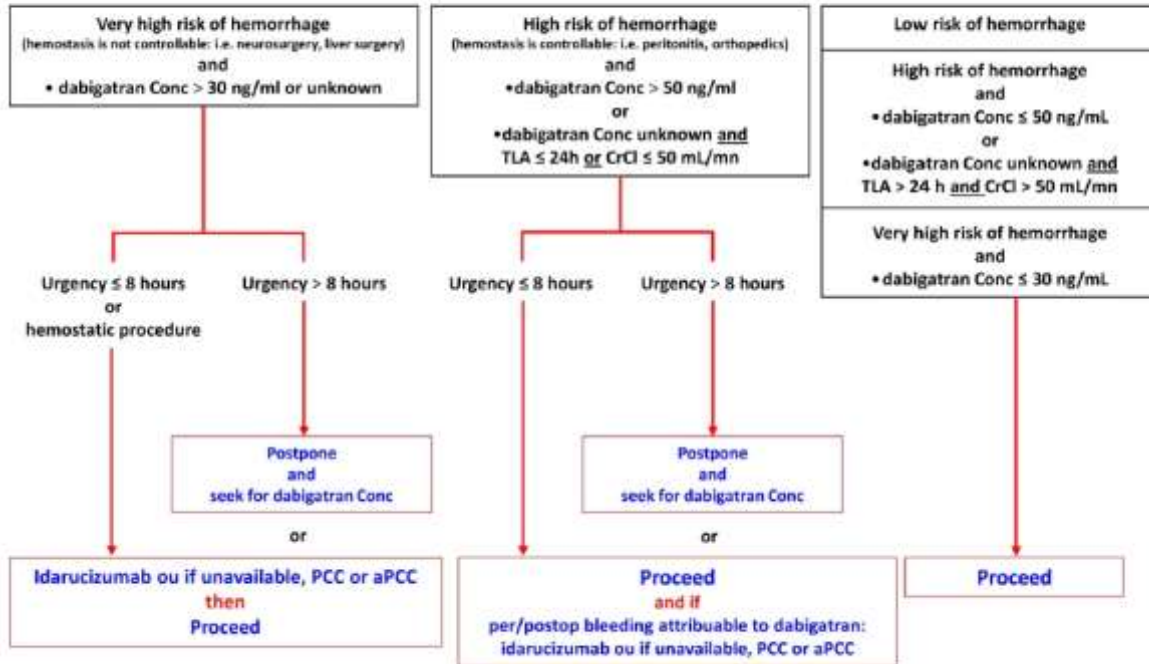
Par exemple, en cas de saignement aigu, la correction de la coagulopathie pourrait être guidée par la mesure de la concentration, comme cela se fait pour les saignements sous AVK [31].

De même, il existe pour le dabigatran un antidote, l'idarucizumab. L'efficacité de cet antidote peut être monitorée au cours du temps par des dosages répétés d'activité anti-IIa [32].

Les recommandations françaises pour la gestion des AOD en péri-opératoire de chirurgie programmée, éditées par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP), recommandent de ne pas doser l'activité anticoagulante en dehors de situations spécifiques [33].

En revanche, les recommandations sur la gestion en situation d'urgence (chirurgie ou geste invasif à risque de saignement non programmé ou en cas de saignement aigu) donnent une place importante à la mesure de la concentration d'AOD, qui entre dans les algorithmes de prise en charge des patients [34], comme illustré par la figure 4.

### Urgent invasive procedure in a patient treated with dabigatran



[TLA: Time since Last Administration; CrCl: Creatinine Clearance, Cockcroft and Gault; Conc: plasmatic concentration; PCC: non-activated PCC; aPCC: activated PCC]

Figure 4. Exemple d’algorithme d’utilisation du dosage spécifique d’AOD pour la prise en charge en urgence d’un patient nécessitant une procédure invasive en urgence, d’après [34]. D’autres algorithmes sont fournis par cet article et par les recommandations de 2013 [35].

D’autres situations ont été identifiées comme pouvant bénéficier d’un dosage d’AOD dans la prise en charge des patients. Parmi ces situations, on peut citer les cas d’intoxication, d’insuffisance rénale aiguë, les cas incidents de thrombose, si nécessité de thrombolyse pour un AVC ischémique et dans les cas de doute sur l’efficacité ou la sécurité du médicament pour cause de poids extrême, de mauvaise compliance au traitement, de mauvaise absorption digestive ou d’insuffisance rénale chronique [25,36-37].

Certaines de ces indications sont sujettes à débat : ainsi, Martin et al ont montré que dans une population dont l’index de masse corporel (IMC) était > 40 kg/m<sup>2</sup> dans 84 % des cas et traitée par des doses standards d’apixaban et de rivaroxaban, 109 patients sur 116 avaient

des concentrations dans les normes thérapeutiques admises, ce qui limite l'intérêt du dosage systématique dans cette population [38].

De plus, on peut noter que les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été établies chez des volontaires sains. Leur reproductibilité chez les patients âgés, insuffisants rénaux et en situation aiguë est donc sujette à controverse.

Enfin, on peut noter que si plusieurs articles ont été publiés dans la littérature qui décrivent les possibles indications de dosage des AOD [27,39], il n'existe que peu de données sur les pratiques en vie courante de l'utilisation des dosages d'activité anti-IIa et anti-Xa spécifiques en pratique clinique quotidienne, ainsi que sur l'impact du rendu des résultats sur la prise en charge des patients.

## **Objectif du travail de thèse**

Nous avons donc conduit une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique de tous les dosages d'activité anticoagulante anti-Xa de rivaroxaban, anti-Xa d'apixaban et anti-IIa de dabigatran réalisés au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2018 : l'étude Rétro-AOD.

Notre objectif principal était de décrire les indications de dosages des trois AOD disponibles en France et leur adéquation avec les recommandations du GIHP.

Nos objectifs secondaires étaient de décrire les résultats dans les cas de chirurgie urgente et programmée, selon l'indication de traitement et l'indication de dosage de chaque AOD, et de comparer les résultats aux mesures des autres tests de coagulation de routine tels que de le TP, l'INR et le TCA.

## Article original

**Indications, results, and outcomes of direct oral anticoagulants concentration dosages  
in a university hospital: The Retro-AOD study**

Thibaud Cavaillez,<sup>a</sup> Laurent Weinmann (Pharm. D.),<sup>b</sup> Christine Mouton (Pharm.D.),<sup>b</sup>  
Matthieu Biais (M.D., Ph.D.),<sup>a,c</sup> Chloé James (M.D., Ph.D.),<sup>b,c</sup> Stéphanie Roulet (M.D.,  
Ph.D.),<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> CHU Bordeaux, Service d'Anesthésie-Réanimation Tripode, Bordeaux, France

<sup>b</sup> CHU Bordeaux, Laboratoire d'hématologie, Bordeaux, France

<sup>c</sup> INSERM, Biologie des maladies cardiovasculaire, U1034, Pessac, France

\* Corresponding author : Dr Stéphanie Roulet (Service d'Anesthésie-Réanimation Tripode,  
CHU Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France; E-mail:  
[stephanie.roulet@chu-bordeaux.fr](mailto:stephanie.roulet@chu-bordeaux.fr); Phone : +33556795628)

## **Abstract**

**STUDY OBJECTIVE.** The use of direct oral anticoagulants (DOAC) is increasing. Specific dosages are available and have proven to provide reliable and reproducible results, but little is known about their actual use in clinical routine.

**DESIGN.** Retrospective, observational, monocentric study of all specific dosages of rivaroxaban and apixaban anti-Xa and dabigatran anti-IIa activity performed at our institution

**SETTING.** University Hospital, from January 2017 to December 2018

**PATIENTS.** 2197 dosages in 1488 patients

**INTERVENTIONS.** None

**MEASUREMENTS.** Demographic data, type of DOAC and dosage regimen, standard coagulation results, weight, creatinine clearance, indications for treatment and dosage, date of last drug intake and time between intake and dosage, follow-up dosage, time between each dosage, and comedications of interest

**MAIN RESULTS.** Main indications for dosage were: emergency procedure, elective procedure, context of acute renal failure, ischemic strokes or suspicion of such, intracranial bleedings, bleedings other than intracranial, and other and rarer indications. Seven hundred and fifty-seven results led the physician to perform an invasive or with high haemorrhagic risk procedure as planned, 261 led to postpone it, 56 to cancel it altogether, and 1123 were not associated with a significant change in patient care. Ninety-five patients had anticoagulation reversion with unactivated prothrombinic complex concentrate (PCC) in 73 cases, activated PCC in 11 cases and idarucizumab in 11 cases. Timing between last drug intake and concentration measured was available in 727 cases. A last intake of 2 days or more ensures a DOAC concentration  $\leq 30$  ng/mL (sensitivity of 85.4%, specificity of 73.6%, positive predictive value of 71.1%, negative predictive value of 86.7%, AUC of 0.81).

CONCLUSIONS. Our study is to date the largest report of real-life measurement of specific DOAC-level at a single institution, in their indication as well as their implication for patient's care.



## 1. Introduction

Direct oral anticoagulants (DOACs) were first introduced in 2008. Since then, indications are increasing and include mostly treatment, secondary prevention, and post-operative prevention of venous thromboembolism (VTE) and pulmonary embolism (PE); stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation (NVAF) and other supra-ventricular arrhythmia, with or without history of arterial embolism. Their use is increasing world-wide in their respective indications [1–3].

Three DOACs are currently available in France: two direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) and one direct factor IIa inhibitor (dabigatran). They are considered to have equal or superior efficacy to vitamin K antagonists (VKA) in those indications, with a reduction of mortality and risk for major or intra-cranial bleedings [1,3]. Such treatments are favoured compared to heparin or VKA because of fixed regimen (depending on indication, renal function, weight, age and comedications), fewer drug-drug and dietary interactions, and absence of need to dose the actual anticoagulant effect in daily clinical practice. Absence of dosage requirement has been decided thanks to a more predictable bioavailability. However, this low variability is now discussed. Indeed, Gulilat et al measured DOAC concentration in 243 patients and found an over 50-fold variation in plasma concentration for both apixaban et rivaroxaban, and over 16 % and 40 % of patients outside the predicted concentration, respectively [4].

Whereas drug concentration is not measured in clinical routine, dosages could be useful in some situations. For example, in patients with acute bleeding, correction of impaired coagulation could be guided by the measured concentration; the efficacy of idarucizumab to antagonize dabigatran can be monitored by repeated measures of the anti-IIa values over time [5,6].

The French proposals, from the Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) recommend against the routine use of these dosages in patients treated by DOAC undergoing elective surgery. But in case of serious and life-threatening bleedings and emergency surgeries, measurement of drug activity is recommended [7]. Other situations have also been identified in which anticoagulant assay can be helpful for the management of patients: intoxication, acute renal failure, acute episode of thrombosis, doubt on the efficacy or safety of the drug due to extreme weight, digestive malabsorption or impaired renal function [8,9]. However, some of these indications are subject to debate [10].

Routine follow-up of DOAC-treated patients is mostly clinical. Specific dosages of anti-Xa and anti-IIa activity are available (yet not in all hospitals [11], with teaching hospitals more likely to have a 24 hours access to these dosages than smaller structures), and have proven to provide reliable and reproducible results across various concentration tested. The most commonly used dosages are ecarin clot time and diluted thrombin time for dabigatran, and specific anti-Xa levels for apixaban and rivaroxaban [12], with studies raising doubts on low accuracy for low drug-concentration [13,14]. The coagulation tests routinely used in clinical practice such as Quick time (QT), prothrombin ratio (PT), INR and activated partial thromboplastin time (aPTT) are poorly correlated with specific anti-Xa and anti-IIa activity [12,15,16].

Whereas possible indications for DOAC concentration dosages have been described [11,17], little is known about the actual use of dosage of specific anti-Xa and anti-IIa in daily clinical routine and the impact of the results on clinical management of patients.

We conducted a retrospective, observational, monocentric study of all specific dosages of rivaroxaban and apixaban anti-Xa and dabigatran anti-IIa activity performed at the Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, between January 1<sup>st</sup> 2017 and December 31<sup>st</sup> 2018: the

Rétro-AOD study. The primary aim was to describe the indications of dosage of the three DOAC and their adequacy with the GIHP proposals. The secondary objectives were to describe the results of these dosages in elective and urgent clinical cases, according to treatment indication and dosage indication for each DOAC, and to compare the results with standard coagulation tests.

## **2. Methods**

### **2.1 Inclusion and exclusion criteria**

All patients hospitalised at the Bordeaux University Hospital between January 1<sup>st</sup> 2017 and December 31<sup>st</sup> 2018 and who benefited from at least one dosage of DOAC concentration were eligible. Exclusion criteria were minor patients (< 18 years-old) at the time of dosage, dosages performed at the Bordeaux University Hospital but for non-hospitalised patients and refusal to participate. A standard information letter was sent to patients at their last known address. Since this is a retrospective observational study, informed consent is waived by French law and patients who did not respond to refuse the use of their data for the study were considered to accept it. The study was approved by the Comité d'éthique pour la recherche en Anesthésie-Réanimation (French Committee for Research in Anaesthesia and Intensive Care: IRB 00010254-2019-104, 06-24-2019, Pr. JE. BAZIN) and followed the rules for computer data management of the Commission National Informatique et Liberté (National Commission on Informatics and Liberty).

### **2.2 Data collection**

Demographic data (sex and age at the time of dosage) were collected from medical informatic files, and the following data when available: type of DOACs and dosage regimen, aPTT, PT, INR, weight, creatinine clearance assessed by the CKD-EPI formula and the Cockcroft and Gault formula, indication for treatment, indication for dosage, date of last drug intake and time between intake and dosage, any follow-up dosage and time between each dosage, bridging with heparin, either unfractionned (UFH) or low-molecular weight (LMWH)

or any other antithrombotic drug. Comedication of interest were recorded (antiplatelet drug, antiarrhythmic drugs or proton-pump inhibitor [18]), as well as the use of idarucizumab, prothrombin complex concentrate (PCC, inactivated or activated), the clinical consequence that had the dosage on patient management (either invasive procedure was carried out, postponed due to high anticoagulation effect of the drug, cancelled or no incidence on the management), the overall context of the dosage and the death of the patient if it was related to this context.

We used several concentration thresholds to interpret our results : < 30 ng/mL (the minimal result given by the assays and threshold proposed for high-bleeding risk surgery by French and international guidelines), 30-50 ng/mL (the range under which haemorrhage is not supposed to be worsened by the drug effect), 51-100 ng/mL (the range used for allowing use of intravenous thrombolysis for stroke in DOACs-treated patients is < 100 ng/mL), 101-200 ng/mL (the range associated with consistent worsening of perioperative haemorrhage), 201-400 ng/mL and > 400 ng/mL (the threshold of overdosing in drug medication) [18].

### **2.3 Assays**

Dabigatran was measured using the HEMOSIL® DTI ASSAY (Werfen, Le Pré-Saint-Gervais, France) ACL TOP 750 (Werfen, Le Pré-Saint-Gervais, France) calibrated with HEMOSIL® Dabigatran Calibrator and HEMOSIL® Dabigatran Control provided by the same company. Apixaban and rivaroxaban were measured using the HEMOSIL® Liquid Anti-Xa calibrated by the HEMOSIL® Apixaban Calibrator and HEMOSIL® Apixaban Control; and the HEMOSIL® Rivaroxaban Calibrator and HEMOSIL® Rivaroxaban Control, respectively. Routine tests (PT, QT, INR, aPTT) were performed using an ACL TOP 700 device (Werfen) using routine reagents from Werfen (Recombiplastin, aPTT SP).

## 2.4 Statistical analysis

Quantitative data are expressed as mean ( $\pm$  standard deviation) or median (interquartile range 25-75) and qualitative data as number and percentage. Normality of distribution for continuous variables was assessed with a Shapiro-Wilk test. Quantitative data were compared with a Student-t-test and or a Mann-Whitney test as appropriate. Qualitative data were compared with a Chi-2 test or a Fisher exact test as appropriate. Spearman correlation coefficients were searched between DOAC concentrations and usual coagulations tests. Performance of coagulation tests to predict a DOAC concentration  $<30$  ng/mL and determination of the date of last intake to predict a DOAC concentration  $<30$  ng/mL were assessed with a ROC curve analysis. A p-value  $< 0.05$  or adjusted according to the Bonferroni correction in case of multiple tests was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with the XLSTAT software (Addinsoft, Paris, France, 2020).

### **3. Results**

#### **3.1 Patients' and DOAC concentration dosage characteristics**

Two thousand three hundred and eight DOAC concentration dosages were performed between January 1<sup>st</sup> 2017 and December 31<sup>st</sup> 2018. Figure 1 represents the flow chart of the study. Eighty-three patients were not hospitalised at the time of at least one of their dosage (103 dosages were excluded), 3 patients were minors (3 dosages excluded) and 3 patients refused to participate in the study (5 dosages excluded), leaving a total of 2197 dosages in 1488 patients for analysis.

The repartition for each DOAC was as follows: 1068 dosages for 716 patients for apixaban, 880 dosages for 622 patients for rivaroxaban and 249 dosages for 173 patients for dabigatran. For each patient, number of dosages varied between 1 and 13, with a mean of 1.48 dosages per patient; 1070 patients had 1 dosage only.

Table 1 shows patients' data, characteristics of DOAC treatment and other medications of interest. Mean age was 75.3 years-old, mean weight 75.7 kg. There were 602 women (906 dosages) and 886 men (1291 dosages). Two hundred and thirty-eight dosages were performed during the hospital stay when the patient died, with the death of the patient of a cause that was related to the indication of dosage (154 patients died, each patient possibly had several dosages around the time of his death). The date for the last intake of the drug was available for 1000 patients.

Creatinine clearance according to CKD-EPI formula and Cockcroft and Gault formula was available for 1336 patients: 67 (46-84) and 60 (42-87) ml/min, respectively (p=0.17). In the acute situations, where acute renal failure is most likely to occur, measurement of creatinine was available in 217 out of 236 cases of ischemic stroke (91.9%), 530 out of 770

cases of urgent procedure (68.8%), 118 out of 146 cases of extracranial bleeding (80.8%), 135 out of 151 cases of intracranial bleeding (89.4%) and 69 out of 76 cases of overdosing (90.8%).

### **3.2 Indications for DOAC treatment and concentration dosages**

Indications for treatment were grouped as: non-embolic atrial fibrillation, embolic atrial fibrillation, VTE treatment, thromboprophylaxis, other, unknown and error when patients had testing for anti-Xa or anti-IIa specific activity for a treatment they did not received. The respective number of dosages in these indications were: 1342, 401, 348, 12, 67, 76 and 14. Some patients had two indications for treatment (e.g., patient treated for VTE after the discovery of an embolic NVAf).

Clinical situations for DOAC concentration dosages were: 770 emergency procedures (31.9%), 367 elective procedures (16.7%), 282 in a context of acute or acute-on-chronic renal failure (12.8%), 236 ischemic strokes or suspicion of such (10.7%), 151 intracranial bleedings (6.9%), 146 bleedings other than intra-cranial (6.6%), 76 overdoses (3.5%), 26 intoxications (1.2%), 2 incident venous thrombosis (0.1%), 2 for doubt on prescription of the drug (0.1%) and 446 for other reasons (20.3%). This last category regrouped mostly patients hospitalised or consulting in medical ward with chronic pathology who did not required specific intervention. Patients could have had DOAC concentration dosage for several reasons at a time.

### **3.3 Results of DOAC concentration dosages**



Figure 2 represents the results of dosage by range for each DOAC in the six most frequent situations where a DOAC concentration dosage was prescribed. Among the 150 first dosages for each individual case of proven ischemic stroke, 36 (24 %) were < 30 ng/mL and 16 (11 %) were between 30 and 50 ng/mL, leaving 98 (65 %) > 50 ng/mL. Twenty-eight patients (19 %) benefited from mechanical thrombectomy and 13 (9 %) had an intravenous thrombolysis.

In the cases elective invasive procedure, 68 % of dosages were < 30 ng/mL (60 % for apixaban, 74 % for dabigatran and 75 % for rivaroxaban).

### **3.4 Coagulation assays**

Values for concomitant determination of aPTT, aPTT ratio, QT, PT and INR were available for 1585, 1585, 1546, 1474 and 1546 cases respectively. Figure 3 shows the scatter plots of each DOAC concentration with aPTT and PT. Correlation between standard coagulation tests and specific DOAC measurement were rather poor, none of them reaching statistical significance.

Table 2 represents the performance of standard coagulation tests to predict a DOAC concentration below or equal to 30 ng/mL, the threshold mostly accepted to safely perform an elective invasive procedure. For dabigatran, the most predictive coagulation test was aPTT or aPTT ratio with an area under the ROC (AUROC) near 0.90. For rivaroxaban, it was QT or INR, with AUROC of 0.82. For apixaban none of the standard coagulation emerged.

### **3.5 Impact of the dosage results on patient care**

Among the 2197 DOAC concentration dosages performed, 1074 (49%) led to clinical decisions: 757 dosages allowed the physician to perform the invasive or with high haemorrhagic risk procedure as planned (surgery, interventional radiology, thrombolysis of ischemic stroke...), 261 led to postpone such an intervention (most of the time with repeated dosages and procedure performed after a suitable drug-concentration was achieved) and 56 to cancel it (for example, patients who were denied a thrombolysis for ischemic stroke and had no indication for mechanical thrombectomy, or needed a lumbar puncture not carried out because of drug concentration and later deemed unnecessary). The 1123 others were not associated with a significant change in patient care.

We identified 367 cases of DOAC dosages performed in the context of elective procedure. Two of these dosages led to cancellation of the procedure (a patient was supposed to undergo electric choc for atrial fibrillation, the discovery of a ventricular thrombus led to two dosages of dabigatran concentration which were 232 and 86 ng/mL, and finally the procedure was cancelled). In 31 cases, the procedures were not carried out for another reason than the dosage, irrespectively of the result. In 47 cases, the procedure was postponed, sometimes after several dosages were made (up to 5 dosages that led to postpone the surgery before it was finally done). In the 287 other cases, the procedure was carried out, after one or several days of delay for drug testing or immediately as initially planned. Cardiac surgery and neurosurgery represented respectively 18.3% and 10.4% of the dosages performed in the context of elective procedure.

### **3.6 Reversion**

Some dosages led to anticoagulation reversion, mainly for bleeding (69 cases), need for emergency surgery (24 cases), and overdosing (5 cases, all of them associated with a bleeding and/or a need for urgent surgery). Reversion drugs used were inactivated PCC in 73 cases (median posology of 50 (45-51) IU/kg); activated PCC in 11 cases (median posology of 50 (50-54) IU/kg) and specific reversal of dabigatran by idarucizumab in 11 cases (median posology of 5 (5-5) g).

Four patients treated with dabigatran were treated with renal replacement therapy (RRT) but none of them for the sole reason of lowering the concentration of dabigatran; no patient received oral activated carbon for dabigatran intoxication.

### **3.7 Relation between last-drug intake and DOAC concentration**

Timing between last drug intake and concentration measured at hospital entrance was available in 727 cases of elective or non-elective invasive procedure, ischemic stroke, or another medical context. Acute renal failure and intoxications were excluded, as well as dosages performed while DOAC was replaced by heparin (unfractionated or low weight molecular heparin), because of the possible interactions on anti-Xa results. Figure 4A represents the DOAC concentration according to the day of last intake. Figure 4B represents the ROC curve assessing the relationship between the number of days after the last intake and the probability of the DOAC concentration to be  $\leq 30$  ng/ml. A last intake of 2 days or more ensures a DOAC concentration  $\leq 30$  30 ng/mL with a sensitivity of 85.4% (95% CI 81.2-88.8), a specificity of 73.6% (95% CI 69.3-77.5), a positive predictive value of 71.1% and a negative predictive value of 86.7% (AUC 0.81 (0.78-0.84),  $p < 0.0001$ ). A sub-group analysis found that the threshold of 2 days had the best combination of sensitivity and specificity for each DOAC, without significant difference between the AUC (data not shown).

#### 4. Discussion

Over two years, more than 2000 DOAC concentration dosages with specific anti-Xa or anti-IIa activity were performed in almost 1500 patients in a real-life setting and could be analysed.

One of the main advantages of DOAC over VKA is that they do not require monitoring of their efficacy by biological test in routine, daily practice. However, variability in real-life is superior to what has been found in healthy volunteers in whom initial pharmacokinetic studies were carried out and in the clinical trial that allowed their prescription approval [4]. This real-life variability is reflected by the 238 (10.8 %) cases in which the dosage was performed in a context of suspicion or proven incident thrombosis (2 cases of venous thrombosis or pulmonary embolism and 236 cases of suspected or proven ischemic stroke).

As previously identified in the literature, we found a poor correlation between DOAC concentration and standard coagulation tests, highlighting the necessity of specific dosage to explore the pharmacological effect of those drugs [9].

Previous studies have aimed at analysing the indications of DOAC-level measuring in clinical practice, and the outcomes for patient care [19–21]. The first one included 113 patients and 169 dosages over 2 years. Main reasons for DOAC concentration dosages were bleedings (32 %), emergent surgeries or invasive procedures (25 %, with 36 measures that guided clinical decision to postpone or carry the intervention), search for biological efficacy in stable state (22 %) and elective surgery (5.5 %) [19]. Wright and al. have studied 32 patients and 37 dosages over a 30-months period; 62 % did not lead to a change in patient care, 14 % allowed a procedure to be carried out, and 11 % led to a postponement [20]. The

first study comprised 48 dosages among 28 patients over a 3-years period [21]. Three patients had one or several dosages before an invasive procedure: one had the procedure done immediately, 1 was postponed until dabigatran level was low enough and one was finally cancelled entirely. Most of the other dosages were done to check anticoagulation level on patients with extreme bodyweight or comedication that led the physician to have doubt on the treatment efficacy.

In our study, several categories of clinical situations that required the attending physician to prescribe the measurement of the anticoagulant effect of the DOAC were identified. Firstly, the need to know if the medication is actually active in the patient during an emergency situation (recurrent thrombosis or ischemic stroke on a patient treated for VTE or AF, respectively, bleeding, or the need for surgery or a potentially haemorrhagic invasive procedure). Those situations highlight the need for a quick biological result to be available for the clinician who will have to make a decision to carry out, postpone or cancel altogether an urgent procedure based on the anticoagulant effect present in the patient. The problem of drug reversion in those cases is also noteworthy, with pending questions about thresholds for the use of the different drugs in specific situations and the follow-up of the reversion [6,8]. In the case of elective surgery, there used to be a controversy on the best strategy to adopt: based on pharmacokinetic or drug measurement before surgery [22]. French proposals suggest that the second method is to be preferred in the vast majority of cases [23] but other studies show that this strategy does not always yield the expected results [18,24,25]. The PAUSE study analysed a strategy of 1 to 4 days of DOAC withdrawal before surgery, depending on the post-operative bleeding risk, the DOAC considered and the renal function of the patient [25]. It resulted in less than 2 % bleeding complications and less than 1 % thrombotic complications despite concentration > 50 ng/ml in 6.2 % of patients (1.2 % for patients with a

withdrawal of at least 2 days for high-risk surgeries). Unfortunately, the correlation between a dosage > 50 ng/ml at the time of surgery and bleeding complication was not reported in the study. Another study by Douketis et al. found that in patients who discontinued dabigatran according to an equivalent protocol, 66.3% of patients had dabigatran level considered normal (i.e. < 20 ng/ml; 84.1 % for high bleeding-risk patients), and resulted in 0.6 % of major bleedings, 0.6 % of ischemic events and 5% of minor bleedings. Among the 10 patients with a bleeding complication, only 2 had a dabigatran level > 50 ng/mL (thigh ecchymosis after cardiac catheter and epistaxis after endoscopy) [24]. Finally, the CORIDA study analysed the immediate pre-procedural DOAC concentration of 422 patients according to the discontinuation period of their medication [18]. After a 49 to 72 hours drug discontinuation, 5% of the patients still had a concentration > 30 ng/ml. In this study, the DOAC concentration was not an independent risk factor for bleeding event.

In our study, among the 367 cases of DOAC dosages performed in the context of elective surgery or procedure, 2 led to cancelling the surgery altogether and 47 to delay it until a more favourable drug level was achieved. A place for DOAC testing seems to exist if the drug discontinuation was not done accordingly to the guidelines, in case of subsisting doubt on the way the patient followed the prescription or in specific cases, such as extreme bodyweight, comedication that affect the clearance of the drug, or in renal-impaired patients, as identified by the CORIDA study [18]. Among these 367 dosages, 249 (67.8%) were < 30 ng/mL and 49 (12.0%) between 30 and 50 ng/mL, indicating cases in which the patient probably followed the discontinuation prescription. Cardiac surgery and neurosurgery accounted for 67 cases (18.3%) and 38 (10.4%) respectively. Those two specialities are overrepresented in the results compared to their weight in our institution overall, which highlights the specific importance of those specialities in the management of DOAC. Two

hundred and thirty-six dosages were prescribed in a context of proven or suspected ischemic stroke. This diagnosis was ultimately dismissed in 75 cases, leaving a total of 161 dosages in a context of ischemic stroke, in a total of 75 patients. The medical record of the patients shows that 13 benefited from thrombolysis and 28 benefited from thrombectomy.

The relatively high age of the patients in our cohort may be one of the explanatory factors of the observed variability, as well as the 1399 cases (63.7 % overall) in which the DOAC-level measurement was done in an acute setting (dosage before an emergency procedure, in case of acute bleeding, stroke or thrombosis or modification of pharmacokinetic parameters because of renal failure). In regard of this concern, variability and difficulty to predict peak and trough levels of the drugs have already been demonstrated [26].

Even though it goes against one of the major advantages of DOAC (i.e. no need for routine testing of drug efficacy), the individual variability observed in some patients (aged, renal impaired or with several treatments) leads in some cases to repeated measures (up to 13) to assess the anticoagulant effect among patients. However, the lack of data on the targeted concentration in the most common indications impairs the development of this strategy [8].

Our study has several limitations. Firstly, it is a retrospective, raising the concern for bias concerning the collection and analysis of data, mainly for dosage or treatment indication, as well as the implication the result had on the patient's management, if any. More specifically, all data were extracted from the medical file of the patients who had one DOAC dosage, including several mistakes in prescriptions (patients for whom the DOAC tested was not the good one, or patients who were not even taking a DOAC). It was therefore sometimes difficult to trace back the thought process that led the physician to prescribe such a dosage. Secondly, it is a monocentric study, which limits the possibilities to generalise the results to other institutions. Thirdly, the thresholds chosen in our study are accepted in most studies in

the subject, but there is still a lack of clear data regarding correlation between DOAC-level and efficacy or complication risk [9,18,27].



## **5. Conclusion**

In conclusion, our study is the largest so far focusing on the clinical implications that DOAC-specific measurement had in everyday practice on dosage indication, patient management strategy, and follow-up. Many prescriptions were not in accordance with guidelines or did not lead to any modification in patient care.

More studies focusing on the outcomes of such dosages in some specific clinical settings should be considered to improve knowledge on DOAC in real-life, and to focus on the search for concentration thresholds for decision making regarding patient's management, the need for anticoagulation reversion based on DOAC-specific measurement, the interest of an heparin-bridging in some situations, because of the interference it has on the results of the dosage [28].

### **Acknowledgements relating to this article**

Assistance with the study: the authors gratefully thank Mrs.Hélène Lachat and Valérie Gauthier, medical secretaries, for their valuable help to inform the patients.

Financial support and sponsorship: This study was supported only by institutional funding.

Conflicts of interest: SR reports consulting fees from Bayer HealthCare. There are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

## References

- [1] Cools F, Wollaert B, Vervoort G, Verstraete S, Voet J, Hermans K, et al. Treatment patterns in anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed atrial fibrillation in Belgium: results from the GARFIELD-AF registry. *Acta Cardiol* 2019;74:309–18. <https://doi.org/10.1080/00015385.2018.1494089>.
- [2] Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J* 2017;194:132–40. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.08.011>.
- [3] Loo SY, Dell’Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care: Novel oral anticoagulant prescription trends. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2096–106. <https://doi.org/10.1111/bcp.13299>.
- [4] Gulilat M, Tang A, Gryn SE, Leong-Sit P, Skanes AC, Alfonsi JE, et al. Interpatient Variation in Rivaroxaban and Apixaban Plasma Concentrations in Routine Care. *Can J Cardiol* 2017;33:1036–43. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.04.008>.
- [5] Hegemann I, Ganter C, Widmer CC, Becker M, Müller D, Spahn DR. Ongoing redistribution of dabigatran necessitates repetitive application of idarucizumab. *Br J Anaesth* 2018;121:505–8. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.025>.
- [6] Gendron N, Chocron R, Billoir P, Brunier J, Camoin-Jau L, Tuffigo M, et al. Dabigatran Level Before Reversal Can Predict Hemostatic Effectiveness of Idarucizumab in a Real-World Setting. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:599626. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.599626>.
- [7] Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran:

- updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - September 2016. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37:391–9. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.04.009>.
- [8] 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* 2018;16:209–19. <https://doi.org/10.1111/jth.13912>.
- [9] Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy* 2017;37:236–48. <https://doi.org/10.1002/phar.1884>.
- [10] Martin AC, Thomas W, Mahir Z, Crowley MP, Dowling T, Breen K, et al. Direct Oral Anticoagulant Concentrations in Obese and High Body Weight Patients: A Cohort Study. *Thromb Haemost* 2020:s-0040-1715834. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715834>.
- [11] Tripodi A, Braham S, Scimeca B, Moia M, Peyvandi F. How and when to measure anticoagulant effects of direct oral anticoagulants? Practical issues. *Pol Arch Intern Med* 2018;128:379–85. <https://doi.org/10.20452/pamw.4287>.
- [12] Gouin-Thibault I, Freyburger G, de Maistre E, Susen S, Delavenne X, Golmard J-L, et al. Evaluation of dabigatran, rivaroxaban and apixaban target-specific assays in a multicenter French study. *Thromb Res* 2017;158:126–33. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.09.001>.
- [13] 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* 2018;7. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009807>.

- [14] 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* 2013;69:1875–81. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1550-4>.
- [15] Testa S, Legnani C, Tripodi A, Paoletti O, Pengo V, Abbate R, et al. Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients receiving direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study. *J Thromb Haemost* 2016;14:2194–201. <https://doi.org/10.1111/jth.13486>.
- [16] Freyburger G, Macouillard G, Labrousche S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: Two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res* 2011;127:457–65. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.01.001>.
- [17] Connors JM. Testing and monitoring direct oral anticoagulants. *Blood* 2018;132:2009–15. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-791541>.
- [18] Godier A, Dincq A-S, Martin A-C, Radu A, Leblanc I, Antona M, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2017;38:2431–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx403>.
- [19] Denny NDR, Keighley L, Siganporia Z, Thachil J, Nash MJ. A level-headed approach to measuring direct oral anticoagulants: A 2-year retrospective analysis of DOAC levels from a tertiary UK centre. *Int J Lab Hematol* 2019;41:200–7. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12944>.
- [20] Wright C, Brown R, Cuker A. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants: Indications and impact on management in clinical practice. *Int J Lab Hem* 2017;39:31–6. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12654>.

- [21] Martin K, Moll S. Direct oral anticoagulant drug level testing in clinical practice: A single institution experience. *Thromb Res* 2016;143:40–4. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.04.019>.
- [22] Tripodi A. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures. *J Thromb Haemost* 2016;14:1325–7. <https://doi.org/10.1111/jth.13344>.
- [23] Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet J-P, Faraoni D, Fontana P, et al. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP)-- septembre 2015. *Anesth Reanim* 2016;2:414–20. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2016.08.016>.
- [24] Douketis JD, Wang G, Chan N, Eikelboom JW, Syed S, Barty R, et al. Effect of standardized perioperative dabigatran interruption on the residual anticoagulation effect at the time of surgery or procedure. *J Thromb Haemost* 2016;14:89–97. <https://doi.org/10.1111/jth.13178>.
- [25] Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2431>.
- [26] Samama MM, Guinet C, Le Flem L, Ninin E, Debue J-M. Measurement of dabigatran and rivaroxaban in primary prevention of venous thromboembolism in 106 patients, who have undergone major orthopedic surgery: an observational study. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:140–6. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0803-x>.

- [27] Samuelson BT, Cuker A. Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants. *Blood Rev* 2017;31:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.08.006>.
- [28] Eller T, Flieder T, Fox V, Gripp T, Dittrich M, Kuhn J, et al. Direct oral anticoagulants and heparins: laboratory values and pitfalls in ‘bridging therapy.’ *Eur J Cardiothorac Surg* 2017:ezw368. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw368>.

## Figure legends

Figure 1: flow chart of the study

Figure 2: results of dosage by threshold for each DOAC in the six most frequent situations where a DOAC concentration dosage was prescribed. A. non-elective invasive procedures; B. elective invasive procedures; C. renal failure; D. ischemic stroke; E. intra-cranial bleeding; F. non intra-cranial bleeding. Results for apixaban are in red, for dabigatran in blue and for rivaroxaban in green.

Figure 3: scatter plots of each DOAC concentration with aPTT and PT for apixaban (red), dabigatran (blue) and rivaroxaban (green). Concentrations below 30 ng/ml are represented as 29 ng/ml.

Figure 4: A. results of DOAC concentration according to the day of last intake

(concentrations below 30 ng/ml are represented as 29 ng/ml; results for apixaban are in red, for dabigatran in blue and for rivaroxaban in green); B. ROC curve analysis of assessing the relationship between the number of days after the last intake and the probability of the DOAC concentration to be  $\leq 30$  ng/ml.



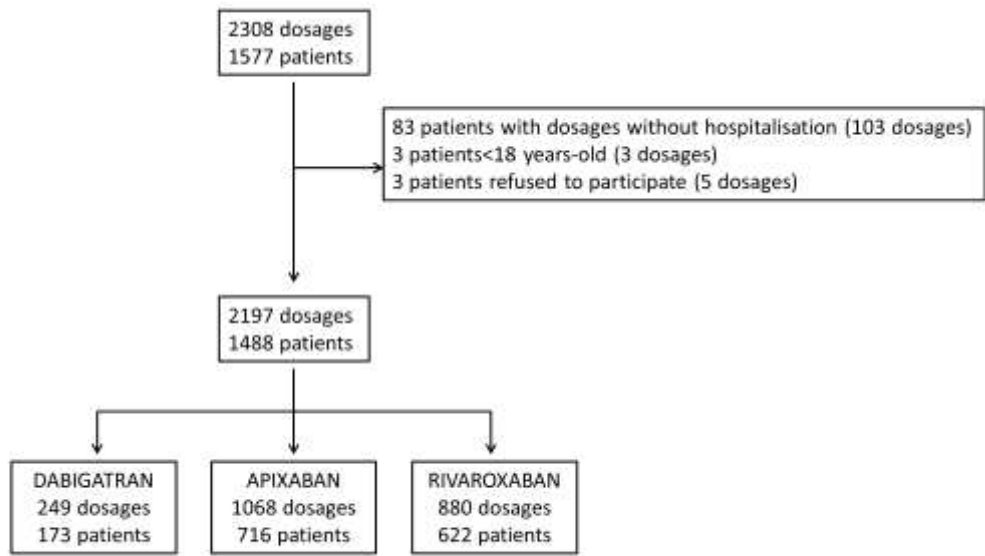


Figure 1.

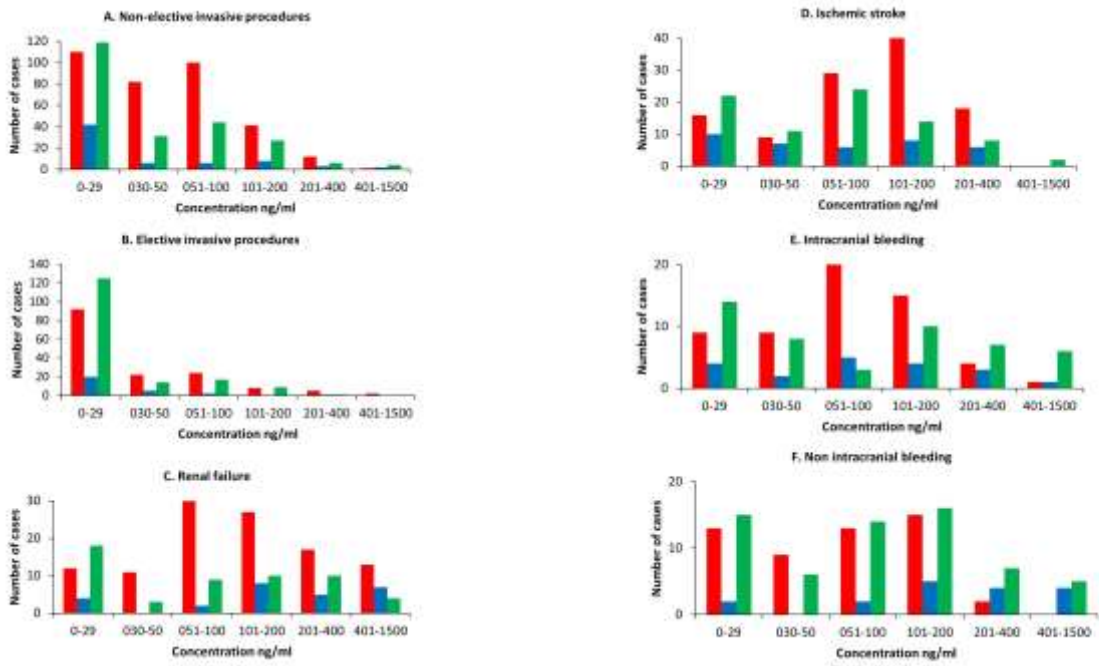


Figure 2.

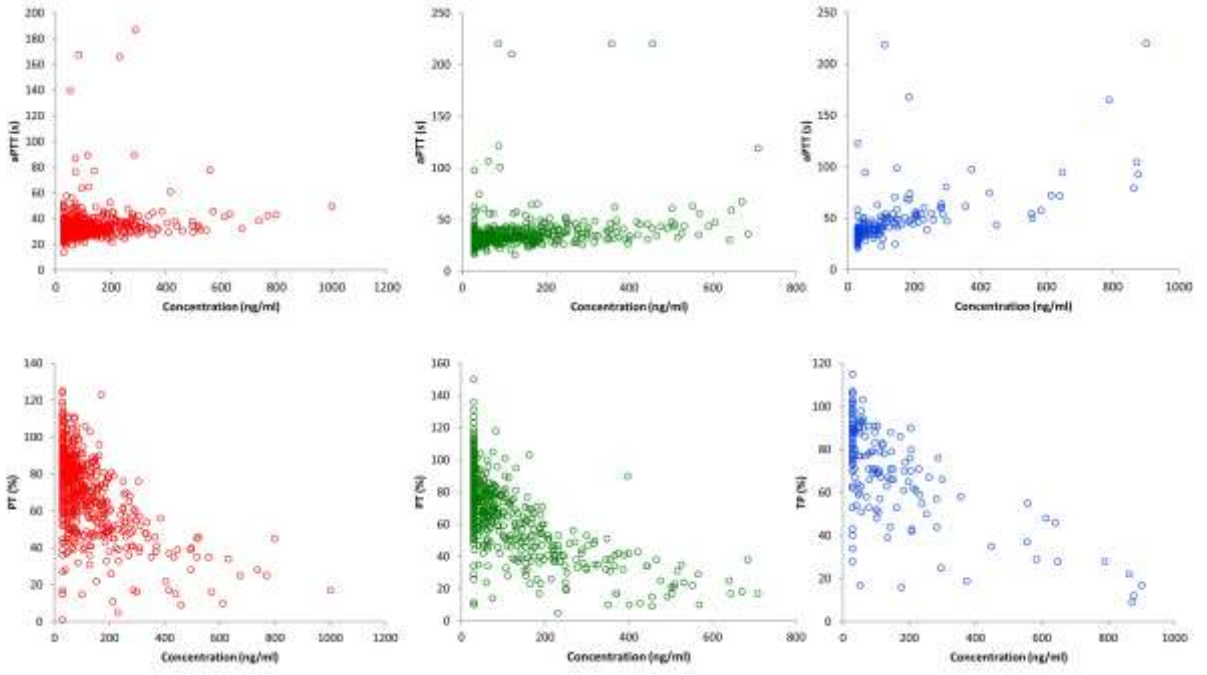
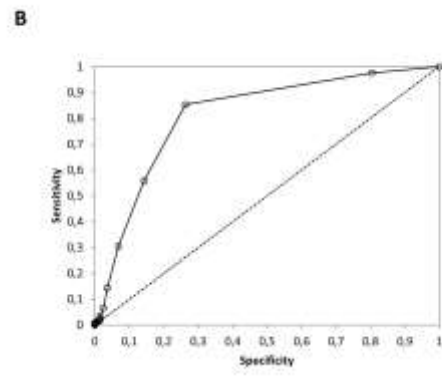
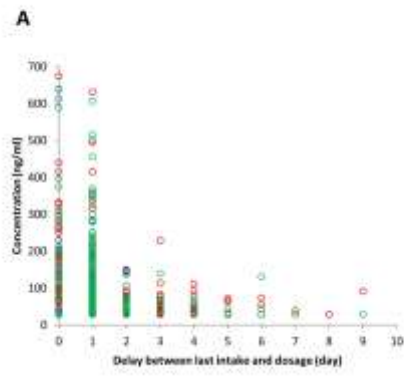


Figure 3.



Last DOAC intake	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	AUC
≥ 1 day	97.6 (85.2-98.9)	79.5 (76.1-83.5)	48.0	91.5	0.81 (0.78-0.84), p<0.0001
≥ 2 days	85.4 (81.2-88.8)	73.6 (69.3-77.5)	71.1	86.7	
≥ 3 days	55.8 (50.5-61.0)	85.7 (82.1-88.7)	74.8	71.4	

Figure 4.

## Discussion

Sur la période étudiée de deux ans, nous avons pu analyser plus de 2000 dosages spécifiques de la concentration d'AOD en activité anti-Xa ou en activité anti-IIa qui ont été réalisés chez près de 1500 patients dans un "environnement de vie réelle".

L'un des principaux avantages des AOD sur les AVK est qu'ils ne nécessitent pas d'évaluation de leur efficacité par des tests biologiques de façon systématique et en routine quotidienne. Cependant, la variabilité en vie réelle est supérieure à ce qui a été décrit chez des volontaires sains, dans les études de pharmacocinétiques initiales ont été réalisées et qui ont permis les autorisations de mise sur le marché (AMM) [21]. Cette variabilité est reflétée par les 238 cas (10,8 %) pour lesquels le dosage, réalisé dans un contexte de de thrombose prouvée ou suspectée (2 cas de thrombose veineuse et 236 cas de d'AVC ischémique suspecté ou prouvé).

Comme cela a déjà été montré dans la littérature [36], notre étude montre une mauvaise corrélation entre la concentration en AOD mesurée par l'activité spécifique et les tests habituels de la coagulation. En effet, le seuil de 30 ng/mL, qui est considéré dans la littérature comme celui en-dessous duquel aucun effet anticoagulant n'est associé à l'AOD, n'est que faiblement prédit par l'aire sous la courbe (AUC) des principaux tests de coagulation : cette AUC pour le ratio TCA n'est que de 0,88, 0,64 et 0,73 pour le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban respectivement et pour le TP de 0,78, 0,73 et 0,82. Le risque hémorragie qui résulterait d'une mauvaise évaluation dans certaines situations (risque lié à un saignement intra-crânien lors d'une neurochirurgie par exemple) met donc en évidence la nécessité d'utiliser les dosages spécifiques pour exclure complètement la présence résiduelle de médicament.

D'autres études ont été publiées qui se sont intéressées aux indications de mesure des AOD en pratique clinique ainsi qu'à leur impact sur la prise en charge et le devenir des patients [40-42].

La première étude [40], publiée en 2016, rapporte les dosages d'AOD réalisés sur 3 ans entre juin 2012 et juillet 2015 dans un hôpital aux Etats-Unis. Elle a inclus un total de 48 dosages chez 28 patients : contrairement à notre étude, le nombre de dosages de dabigatran était proportionnellement plus élevé avec 15 dosages, 24 pour le rivaroxaban et 9 pour l'apixaban. On peut également noter la croissance importante du nombre de dosages avec le temps (2 dosages en 2012 et 2013 contre 46 en 2014 et 2015), ce qui montre bien l'augmentation progressive de la disponibilité et de l'utilisation de ces tests en pratique clinique. Trois patients avaient eu un ou plusieurs dosages avant une procédure invasive : un patient avait bénéficié de la procédure immédiatement, une procédure avait été repoussée jusqu'à la normalisation du dosage de dabigatran et une procédure avait été annulée. La plupart des autres dosages réalisés l'avaient été dans un but de vérification de niveau d'anticoagulation chez des patients obèses ou au contraire avec un faible poids, ce qui avait amené leur médecin à douter de l'efficacité ou de la sécurité du médicament.

L'étude de Wright et al [41] inclut 32 patients et 37 dosages (20 patients sous rivaroxaban et 12 sous apixaban, aucun sous dabigatran) entre janvier 2014 et juin 2016 dans un hôpital aux Etats-Unis, avec là aussi une augmentation du nombre de dosage au cours de la période étudiée. Tous les patients sauf un étaient traités pour une FA ou un antécédent de MTEV. Vingt dosages étaient réalisés dans un contexte d'urgence (9 chirurgies urgentes, 6 cas de thrombose incidentes et 5 pour un saignement). Les autres étaient réalisés pour des suspicion de mauvaise absorption pour cause de poids extrême ou de malabsorption digestive. Enfin, on peut noter que 62 % des dosages n'ont pas eu d'impact sur la prise en charge des

patients, 14 % ont permis de réaliser une procédure (dont une thrombolyse pour un AVC ischémique) et 11 % des dosages ont fait retarder la procédure envisagée.

Enfin, la troisième étude [42] a été menée de façon rétrospective dans un hôpital britannique sur 2 ans, entre janvier 2016 et décembre 2017. Elle a permis de mettre en évidence 169 dosages chez 113 patients (62 patients traités par apixaban, 37 par rivaroxaban et 14 par dabigatran). Les principales indications de dosages étaient un saignement (55 cas), avant une chirurgie urgente (43 cas), la recherche de l'efficacité biologique du traitement (37 cas), une modification de la fonction rénale (9 cas) et avant une chirurgie programmée (9 cas). Il est à noter qu'une proportion non négligeable des dosages (16 au total) étaient réalisés sans que l'indication ne puisse être rétrospectivement retrouvée dans le dossier du patient.

On le voit, bien que le nombre de dosage soit insuffisant pour permettre une comparaison statistique, les données retrouvées dans la littérature concernant les principales indications de dosage en pratique clinique sont superposables à ce qui est retrouvé dans notre propre étude.

On note cependant le caractère plus limité du nombre de dosages réalisés dans ces différentes études par rapport à la nôtre ; cette différence semble en partie due à l'ancienneté des données analysées, et on note, au cours de chaque étude et entre 2 études, une augmentation du nombre de dosages réalisés avec le temps. Cette augmentation, combinée à la proportion importante de dosages n'ayant eu que peu ou pas d'impact sur la prise en charge des patients souligne l'importance de faire connaître à l'ensemble des praticiens l'intérêt, les indications et les limites de ces dosages.

Dans notre étude, plusieurs catégories de situations cliniques qui requièrent que le médecin prescrive un dosage spécifique d'AOD ont été identifiées. Tout d'abord, le besoin de savoir si le médicament est réellement présent et actif chez le patient lors d'une situation

aiguë ou d'urgence (par exemple, un cas de thrombose veineuse malgré le traitement ou un AVC ischémique chez un patient en FA, un saignement ou la nécessité de réaliser une chirurgie ou une procédure potentiellement invasive en urgence). Ces situations mettent en évidence le besoin d'un rendu rapide du résultat au clinicien qui prendra la décision de prise en charge (réaliser l'intervention en question, la reporter ou l'annuler, selon le niveau d'anticoagulation présent).

La problématique d'une réversion du médicament est également intéressante, avec des questions non résolues concernant les seuils d'utilisation des différents agents antagonisants ou by-passants disponibles, ainsi que celle du suivi de cette antagonisation [37]. De même, concernant le dabigatran, la possible antagonisation par l'idarucizumab se fait à dose fixe (5 g par injection) avec une très bonne efficacité biologique initiale, mais un risque d'effet rebond de l'anticoagulation avec 23 % des patients qui avaient un niveau d'anticoagulation à nouveau décelable 12 heures après l'injection, ce qui était associé à une récurrence hémorragique et la nécessité d'une seconde dose [32]. Enfin, une étude publiée en 2020 chez des patients dont le dabigatran était antagonisé par idarucizumab mettait en évidence qu'une concentration en AOD importante avant l'antagonisation était prédictive de mauvais contrôle hémostatique, d'effet rebond de la concentration en dabigatran et de mauvaise évolution clinique du patient [43].

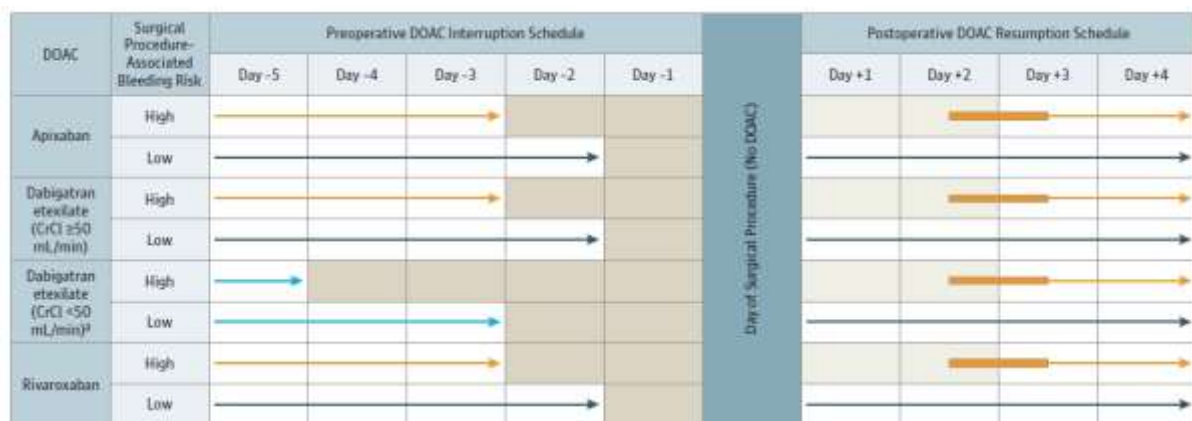
Notre étude met en évidence 95 cas d'antagonisation des AOD. Le produit utilisé dans la majorité des cas est le concentré de complexes prothrombinique (CCP) activé ou non, avec une posologie d'administration qui en médiane suivait les recommandations de 50 UI/kg. L'idarucizumab était également utilisé à la posologie recommandée de 5 g dans 11 situations cliniques nécessitant l'antagonisation du dabigatran. On peut noter que le dabigatran peut être dialysé ou éliminé par du charbon actif mais ces deux techniques, rendues obsolètes par



l'anticorps monoclonal spécifique, n'ont pas été utilisées sur la période étudiée. Enfin, un antagoniste des anti-Xa, l'andexanet alfa, a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 2019 mais n'était pas disponible sur la période de notre étude et n'a donc pas été utilisé.

Dans les situations de chirurgie programmée, existait il y a quelques années une controverse sur la meilleure stratégie à adopter : d'une part, une approche se fondant sur la pharmacocinétique (avec un délai d'arrêt dépendant de la demi-vie du médicament, de la fonction rénale du patient et d'éventuelles co-médications modifiant l'élimination) ; d'autre part, un dosage médicamenteux avant la réalisation de la procédure afin de vérifier la bonne élimination du médicament [25,27]. Les recommandations françaises suggèrent de préférer la seconde méthode dans la majorité des cas [33] mais d'autres études montrent que cette stratégie ne permet pas toujours d'apporter les résultats voulus [44-46].

L'étude multicentrique et internationale PAUSE a analysé une stratégie d'arrêt standardisé de 1 à 4 jours avant une chirurgie selon le risque de saignement périopératoire,



No DOAC was taken on certain days (shaded) and on the day of the elective surgery or procedure. The light blue arrows refer to an exception to the basic management, a subgroup of patients taking dabigatran with a creatinine clearance (CrCl) less than 50 ng/mL. The orange arrows refer to patients having a high-bleed-risk surgical procedure. Dark blue arrows refer to patients having a

low-bleed-risk surgical procedure. The thickened orange part of arrows refer to flexibility in the timing of DOAC resumption after a procedure.

<sup>a</sup> Cancer diagnosed within 3 months or has been treated within 6 months or metastatic.

l'AOD en question et la fonction rénale du patient [44] comme montré figure 5.

Figure 5. Stratégie d'arrêt et de reprise péri-opératoire utilisée dans l'étude PAUSE [44].

Finalement, l'étude rapportait moins de 2 % de complications hémorragiques et moins de 1 % de complications thrombotiques et les patients à haut risque hémorragique avaient une concentration < 50 ng/mL (seuil retenu dans l'étude comme n'étant pas associé à un surrisque hémorragique) dans plus de 98 % des cas. Malheureusement, la corrélation entre un dosage > 50 ng/mL avant la chirurgie et une éventuelle complication hémorragique n'était pas rapportée.

Une autre étude par Douketis et al [45] a montré que, chez des patients qui arrêtaient le dabigatran selon un protocole équivalent, la concentration mesurée était à l'objectif de 20 ng/mL dans 66,3 % des cas (84,1 % pour les patients à haut risque de saignement). Les complications rapportées étaient 0,6 % de saignement majeur, 0,6 % d'événement ischémique et 5 % de saignements mineurs. Parmi les 10 patients ayant eu une complication hémorragique, seuls 2 avaient une concentration en dabigatran > 50 ng/mL (une ecchymose de cuisse à la suite d'un cathétérisme cardiaque et une épistaxis après une endoscopie).

Enfin, l'étude CORIDA [46] a analysé la concentration pré-procédurale d'AOD de 422 patients selon la durée d'arrêt du médicament. Après 49 à 72 heures d'arrêt, 5 % des patients avaient encore une concentration > 30 ng/mL, ce qui supporte les recommandations d'arrêt du GIHP. Il est à noter que dans cette étude, la concentration en AOD n'était pas un facteur de risque indépendant d'événement hémorragique, à la différence d'une insuffisance rénale et d'une prise concomitante d'anti-agrégant plaquettaire.

Notre étude a mis en évidence des résultats similaires, avec une courbe Receiving Operating Characteristic (ROC) dont l'aire sous la courbe était de 0,81, à comparer aux 0,858 de l'étude CORIDA et qui permettait de prédire une concentration < 30 ng/mL après 2 jours d'arrêt avec une sensibilité de 85,4 % et une spécificité de 73,6 %.

Il semble exister une place pour le dosage des AOD dans les situations de chirurgie programmée si l'arrêt n'a pas été fait en respectant les recommandations, en cas de doute persistant sur le suivi de la prescription et dans certaines situations tels que des poids corporels extrêmes, de traitements concomitants alternant la clairance médicamenteuse ou de patient dont la fonction rénale est connue comme étant altérée, comme c'est le cas dans l'étude CORIDA [46]. Notre étude a montré que dans les 367 cas de dosages réalisés avant une intervention programmée, 2 ont mené à l'annulation complète du geste et 47 à le repousser jusqu'à obtenir une concentration médicamenteuse considérée comme plus favorable. Parmi ces 367 dosages, 249 (67,8 %) étaient < 30 ng/mL et 49 (12,0 %) entre 30 et 50 ng/mL, ce qui indique que le patient avait probablement suivi les recommandations d'arrêt de prescription.

La chirurgie cardiaque et la neurochirurgie représentaient 67 cas (18,3 %) et 38 cas (10,4 %), respectivement. Ces deux spécialités sont surreprésentées dans ces résultats comparés à leur poids respectif dans le nombre total d'opérations réalisées au CHU de Bordeaux au total, ce qui montre les enjeux particuliers que revêt la gestion des AOD dans ces spécialités.

Deux cent trente-six dosages ont été réalisés en contexte d'AVC ischémique suspecté ou prouvé. Ce diagnostic a finalement été exclu dans 75 cas, ce qui laissait un total de 161 dosages dans un contexte d'AVC ischémique chez 75 patients. Les données issues des dossiers médicaux ont montré qu'il n'y a eu que 13 thrombolyses et 28 thrombectomies chez ces patients.

Notre étude a mis en évidence un nombre relativement faible de dosages pour AVC ischémiques < 30 ng/mL (de l'ordre de 15 % pour l'apixaban, 20 % de le rivaroxaban et 10 % pour le dabigatran), ce qui suggère d'autres facteurs qu'une mauvaise prise médicamenteuse

ou de mauvais paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour expliquer ces échecs de traitement.

L'âge élevé des patients de notre cohorte est peut-être l'un des facteurs explicatifs de la variabilité observée, de même que les 1399 cas (63,7 %) dans lesquels la mesure d'AOD était effectuée dans une situation aiguë (avant une chirurgie ou un acte invasif urgent, en cas de saignement, d'AVC ou de thrombose, ou encore en cas de modification des paramètres pharmacocinétiques pour cause d'insuffisance rénale aiguë).

En raison de cela, la variabilité et la difficulté à prédire des pics et des nadirs pour les médicaments ont déjà été démontrées [47]. Bien que cela aille à l'encontre de l'un des principaux avantages des AOD (à savoir l'absence de monitoring de routine de l'efficacité du médicament), la variabilité inter-individuelle observée chez certains patients (ceux âgés, avec une fonction rénale altérée ou prenant de nombreux traitements principalement) a pu mener chez certains patients à des mesures répétées (jusqu'à 13) pour évaluer l'effet anticoagulant obtenu. Malheureusement, le manque de données sur les concentrations cibles dans les principales indications, et à plus forte raison en cas de prescription hors autorisation de mise sur le marché est un frein à l'utilisation de cette stratégie de façon consensuelle [37,47].

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, par son caractère rétrospectif, elle est sujette à de forts biais concernant le recueil et l'analyse des données, principalement pour les indications de traitement et de dosage, de même que pour les éventuelles implications sur la prise en charge du patient. De façon plus spécifique, les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients qui avaient eu au moins un dosage d'AOD, ce qui a inclus plusieurs erreurs dans les prescriptions (des patients chez qui le mauvais AOD a été testé, ou qui ne prenaient pas d'AOD du tout). Il a ainsi parfois été difficile de retracer le raisonnement qui a mené le médecin à prescrire ce dosage.

Ensuite, l'étude est monocentrique, ce qui limite les possibilités de généraliser les résultats à d'autres institutions. On l'a vu, les études similaires qui se sont intéressées aux dosages d'AOD en vie pratique regroupaient un nombre beaucoup plus faible de dosages et de patients, et on peut supposer qu'une moins grande généralisation de leur utilisation clinique a des conséquences sur les indications retenues.

Enfin, les seuils retenus dans notre étude sont ceux qui sont utilisés dans la plupart des études sur le sujet, mais il y a un manque de données claires sur la corrélation entre niveau d'AOD et efficacité ou risque de complication [36,46,48]. De plus, si lors des chirurgies programmées les relais par héparine sont déconseillés dans la majorité des cas, il n'existe pas de recommandation dans les situations d'urgence (par exemple, nécessité de relai par héparine en attendant l'élimination de l'AOD chez un patient devant être opéré d'une chirurgie en urgence décalée). Une étude [49] a montré une interférence entre l'anti-Xa héparine et les anti-Xa spécifiques rivaroxaban ou apixaban, ce qui peut créer une confusion sur le médicament qui est réellement actif chez le patient.

## **Conclusion**

En conclusion, notre étude est la plus large à ce jour à rendre compte des implications cliniques qu'a la mesure d'une activité anti-Xa et anti-IIa spécifique d'un AOD dans la pratique clinique, concernant les indications de dosage, la stratégie de prise en charge des patients et leur suivi. De nombreuses prescriptions étaient faites hors recommandation ou n'amenait pas à une modification de prise en charge pour le patient.

De nouvelles études, qui s'intéresseraient à l'impact de tels dosages dans certaines situations spécifiques, sont à envisager afin d'apporter des connaissances sur la gestion des AOD en vie réelle. De même, on pourrait envisager des recherches sur les seuils de concentration permettant des décisions plus protocolisées pour la prise en charge des patients, sur l'antagonisation des AOD et sur l'intérêt et les indications des relais par héparine dans les situations aiguës.

## Bibliographie

- 1 Franchini M, Liumbruno GM, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfusion*. 2015.
- 2 Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. *Chest*. 2008;133(6):160S-198S.
- 3 Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2007;115(21):2689-96.
- 4 Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Risk-Adjusted Percent Time in Therapeutic Range as a Quality Indicator for Outpatient Oral Anticoagulation: Results of the Veterans Affairs Study To Improve Anticoagulation (VARIA). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(1):22-9.
- 5 Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, et al. Impact of Global Geographic Region on Time in Therapeutic Range on Warfarin Anticoagulant Therapy: Data From the ROCKET AF Clinical Trial. *JAHA*. 2013 ; 2(1).
- 6 Mearns ES, White C, Kohn CG, Hawthorne J, Song J-S, Meng J, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thrombosis J*. 2014;12(1):14.
- 7 Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and Effectiveness of Warfarin in Medicare Beneficiaries With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2006;37(4):1070-4.
- 8 Cools F, Wollaert B, Vervoort G, Verstraete S, Voet J, Hermans K, et al. Treatment patterns in anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed atrial fibrillation in Belgium: results from the GARFIELD-AF registry. *Acta Cardiologica*. 2019;74(4):309-18.
- 9 Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *American Heart Journal*. 2017;194:132-40.
- 10 Loo SY, Dell'Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care: Novel oral anticoagulant prescription trends. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2096-106.
- 11 Comerota AJ, Ramacciotti E. A Comprehensive Overview of Direct Oral Anticoagulants for the Management of Venous Thromboembolism. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2016;352(1):92-106.
- 12 Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.

- 13 The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
- 14 The EINSTEIN–PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.
- 15 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.
- 16 Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764-72.
- 17 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
- 18 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
- 19 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
- 20 Almarshad F, Alaklabi A, Bakhsh E, Pathan A, Almegren M, Use of direct oral anticoagulants in daily practice, *Am J Blood Res* 2018;8(4):57-72.
- 21 Gulilat M, Tang A, Gryn SE, Leong-Sit P, Skanes AC, Alfonsi JE, et al. Interpatient Variation in Rivaroxaban and Apixaban Plasma Concentrations in Routine Care. *Canadian Journal of Cardiology.* 2017;33(8):1036-43.
- 22 Gouin-Thibault I, Freyburger G, de Maistre E, Susen S, Delavenne X, Golmard J-L, et al. Evaluation of dabigatran, rivaroxaban and apixaban target-specific assays in a multicenter French study. *Thrombosis Research.* 2017;158:126-33.
- 23 Testa S, Legnani C, Tripodi A, Paoletti O, Pengo V, Abbate R, et al. Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients receiving direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(11):2194-201.
- 24 Freyburger G, Macouillard G, Labrousche S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: Two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thrombosis Research.* 2011;127(5):457-65.
- 25 Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M, Legnani C, Lippi G, Manotti C, et al. Position Paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the SISET, FCSA, SIBioC and SIPMeL. *Blood Transfusion,* 2018.



- 26 Adcock DM, Gosselin RC. The danger of relying on the APTT and PT in patients on DOAC therapy, a potential patient safety issue. *Int J Lab Hem.* 2017;39:37-40.
- 27 Tripodi A, Braham S, Scimeca B, Moia M, Peyvandi F. How and when to measure anticoagulant effects of direct oral anticoagulants? Practical issues. *Polish Archives of Internal Medicine.* 2018;128(6):379-85.
- 28 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.* 2013;69(11):1875-81.
- 29 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.* 2011;32(2):183-7.
- 30 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;* 2018;7(19).
- 31 Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *Journal des Maladies Vasculaires.* 2008;33:S70-1.
- 32 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.* 2017;377(5):431-41.
- 33 Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, et al. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) – septembre 2015. *Anesthésie & Réanimation.* 2016;2(6):414-20.
- 34 Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – September 2016. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine.* 2018;37(4):391-9.
- 35 Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – March 2013. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2013;106(6-7):382-93.
- 36 Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy.* 2017;37(2):236-48.

- 37 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.* 2018;16(2):209-19.
- 38 Martin AC, Thomas W, Mahir Z, Crowley MP, Dowling T, Breen K, et al. Direct Oral Anticoagulant Concentrations in Obese and High Body Weight Patients: A Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2021;121(02):224-33.
- 39 Connors JM. Testing and monitoring direct oral anticoagulants. *Blood.* 2018;132(19):2009-15.
- 40 Martin K, Moll S. Direct oral anticoagulant drug level testing in clinical practice: A single institution experience. *Thrombosis Research.* 2016;143:40-4.
- 41 Wright C, Brown R, Cuker A. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants: Indications and impact on management in clinical practice. *Int J Lab Hem.* 2017;39:31-6.
- 42 Denny NDR, Keighley L, Siganporia Z, Thachil J, Nash MJ. A level-headed approach to measuring direct oral anticoagulants: A 2-year retrospective analysis of DOAC levels from a tertiary UK centre. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(2):200-7.
- 43 Gendron N, Chocron R, Billoir P, Brunier J, Camoin-Jau L, Tuffigo M, et al. Dabigatran Level Before Reversal Can Predict Hemostatic Effectiveness of Idarucizumab in a Real-World Setting. *Front Med.* 2020;7:599626.
- 44 Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med.* 2019;179(11):1469.
- 45 Douketis JD, Wang G, Chan N, Eikelboom JW, Syed S, Barty R, et al. Effect of standardized perioperative dabigatran interruption on the residual anticoagulation effect at the time of surgery or procedure. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):89-97.
- 46 Godier A, Dincq A-S, Martin A-C, Radu A, Leblanc I, Antona M, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *European Heart Journal.* 2017;38(31):2431-9.
- 47 Samama MM, Guinet C, Le Flem L, Ninin E, Debue J-M. Measurement of dabigatran and rivaroxaban in primary prevention of venous thromboembolism in 106 patients, who have undergone major orthopedic surgery: an observational study. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(2):140-6.
- 48 Samuelson BT, Cuker A. Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants. *Blood Reviews.* 2017;31(1):77-84.
- 49 Eller T, Flieder T, Fox V, Gripp T, Dittrich M, Kuhn J, et al. Direct oral anticoagulants and heparins: laboratory values and pitfalls in 'bridging therapy'. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017.

# Annexes

## Lettre d'information envoyée aux patients

**Etude rétrospective des dosages d'anticoagulants oraux directs réalisés en 2017 et 2018 au CHU de  
Bordeaux: étude Rétro-AOD**

**NOTE D'INFORMATION**

Service d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Bordeaux

Investigateur principal : Dr Stéphanie ROULLET

Madame, Monsieur,

Vous avez été hospitalisé(e) au CHU de Bordeaux au cours de l'année 2017 ou 2018, alors que vous étiez traité(e) par un anticoagulant oral direct (AOD) : rivaroxaban, apixaban ou dabigatran. Dans le cadre d'une étude de recherche clinique, nous souhaiterions utiliser les données de santé vous concernant, recueillies lors de votre séjour hospitalier. Pour cette étude, nous collecterons uniquement les données de santé déjà recueillies au cours du soin lors de votre séjour et présentes dans votre dossier médical. Ces données seront codées et votre anonymat sera respecté.

Il est important que vous lisiez attentivement cette note d'information. Vous avez la possibilité de vous opposer à la réutilisation de vos données de santé sans encourir le moindre préjudice. Pour cela il suffit d'en informer le médecin investigateur.

### Pourquoi cette recherche ?

Le traitement par AOD ne nécessite pas de surveillance régulière par une prise de sang. Ce traitement est interrompu avant une chirurgie ou une exploration (endoscopie, radiologie interventionnelle). En cas de doute sur la durée d'arrêt, ou si celle-ci a été jugée trop courte, une prise de sang a permis de mesurer la concentration restante de médicament dans votre sang, de manière à réaliser l'opération au meilleur moment en diminuant le risque de saignement.

Si vous avez été hospitalisé(e) en urgence, une mesure de cette concentration a été effectuée, pour guider votre prise en charge.

Dans cette étude nous cherchons à savoir dans quelles situations les mesures de concentrations plasmatiques d'AOD ont été effectuées au CHU de Bordeaux et quel a été l'impact des résultats sur votre prise en charge : intervention différée, nécessité d'administrer un « antidote » pour éviter un saignement important au cours de l'intervention...

Nous cherchons également une association entre votre âge, votre fonction rénale, le délai entre la dernière prise d'AOD et la prise de sang, et les résultats du dosage.

### Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif principal de notre étude est de décrire les situations dans lesquelles les mesures de concentrations plasmatiques d'AOD ont été effectuées en 2017 et 2018 au CHU de Bordeaux.

### Comment se déroule cette recherche ?

Il s'agit d'une étude menée par les anesthésistes-réanimateurs, réalisée au CHU de Bordeaux, qui prévoit d'inclure tous les patients adultes pour lesquels un dosage de la concentration sanguine d'AOD a été effectuée en 2017 ou 2018. Nous relèverons, à partir des dossiers médicaux, les données de santé vous concernant. Seules les données utiles à la recherche seront collectées. L'étude correspond simplement à un recueil et l'analyse de données habituellement obtenues dans le cadre du soin. Pour cette étude, il ne vous sera rien demandé de particulier.

Les résultats de cette étude pourront être publiés dans une revue scientifique accessible dans le monde entier, y compris par internet, afin que les connaissances apportées par cette recherche puissent aider les chercheurs internationaux. A aucun moment vos données personnelles ne seront identifiables lors de la publication des résultats des travaux de recherche et votre anonymat sera entièrement respecté.

### **Quels sont les bénéfices attendus ?**

La retombée principale sera de préciser les indications des dosages des concentrations plasmatiques dans le cadre d'une chirurgie programmée ou d'une situation d'urgence. Un « guide de bonne pratique » sera diffusé à l'ensemble des médecins du CHU, de manière à améliorer la prise en charge des patients traités par AOD.

### **Quelles sont les contraintes possibles ?**

Pour cette étude il ne vous sera rien demandé de particulier.

### **Qui a accès à vos données ?**

Seuls les médecins anesthésistes-réanimateurs qui mènent cette étude et les personnes autorisées peuvent accéder aux informations vous concernant.

### **Quels sont vos droits ?**

Votre investigateur doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Vous pouvez vous opposer à la réutilisation de vos données de santé, en informant l'investigateur, sans avoir à vous justifier et sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.

L'investigateur de l'étude et les autres personnels autorisés de l'étude recueilleront des informations à votre sujet sauf si vous vous y opposez. Seules les informations strictement nécessaires à la finalité de la recherche seront recueillies.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présentée.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous avez un droit d'accès et de rectification sur vos informations personnelles. Dans certains cas, vous pouvez aussi demander la restriction du traitement de vos informations personnelles, vous opposer à certains types de traitement de vos données, demander que vos informations à caractère personnel soient effacées et demander que vos informations personnelles vous soient fournies, ou fournies à un tiers, sous un format numérique (droit de portabilité). Conformément à la loi, certaines données récoltées peuvent ne pas être effacées si cette suppression rend impossible ou compromet gravement la réalisation des objectifs de la recherche.

Vous disposez d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès de l'investigateur qui connaît votre identité.

Conformément à la réglementation applicable, vous êtes en droit d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de contrôle compétente telle que la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) en France.

Cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité d'Éthique de la Recherche en Anesthésie Réanimation.

Si vous ne souhaitez pas que vos données soient utilisées pour cette étude ou pour toute question sur cette recherche, vous pouvez vous adresser au secrétariat d'Anesthésie-Réanimation uro-vasculaire – Hôpital Pellegrin – Place Amélie Raba Léon – 33000 Bordeaux. Tel : 05.56.79.56.28 et/ou écrire par mail à l'adresse : [sec.anesthurovasc@chu-bordeaux.fr](mailto:sec.anesthurovasc@chu-bordeaux.fr).

Nous vous remercions de votre attention.

Docteur Stéphanie Roulet

## Réponse du CERAR



Paris, le 24 Juin 2019

**M<sup>me</sup> le Dr Stéphanie Roulet**

Nos Réf. : IRB 00010254 - 2019 - 104

Madame,

Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé : **Etude rétrospective des dosages de concentrations des anticoagulants oraux directs au CHU de Bordeaux en 2017 et 2018 : étude Rétro-AOD.**

Cette étude, rétrospective et non interventionnelle, ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches impliquant la personne humaine, au sens de l'Article L.1121-1-1 et l'Article R.1121-3.


Nous attirons néanmoins votre attention sur le fait que, dans ce contexte, du fait de l'enregistrement des différentes données et informations, il vous appartient de vous renseigner sur les obligations liées aux déclarations auprès de la CNIL.

Veillez agréer, Madame, l'expression de nos salutations distinguées.

Le Responsable du Comité d'éthique pour  
la recherche en Anesthésie-Réanimation  
Pr. J.E. BAZIN

SFAR – 74 rue Raynouard 75016 Paris  
[www.sfar.org](http://www.sfar.org)  
contact : [cerar@sfar.org](mailto:cerar@sfar.org)



	<b>Entité d'application :</b> Pôle d'anesthésie-réanimation, CHU Bordeaux <b>Emetteur :</b> Groupe Qualité du PAR	<b>IN-Ind :</b>
	INSTRUCTION	Page : 1/5
<b>PRISE EN CHARGE EN URGENCE DES PATIENTS TRAITÉS PAR ANTICOAGULANT ORAL DIRECT (AOD) AU CHU DE BORDEAUX</b>		

### 1. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Les AOD ont une action anticoagulante directe en inhibant soit le facteur II activé (dabigatran, Pradaxa®), soit le facteur X activé (apixaban, Eliquis® et rivaroxaban, Xarelto®).

Les AOD présentent un risque plus faible d'hémorragies intracrâniennes que les AVK mais le risque hémorragique persiste avec un taux annuel d'environ 3 % d'hémorragies majeures, 0,3 à 0,8 % d'hémorragies intracrâniennes et 0,2 à 0,33 % d'hémorragies fatales.

Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) a émis des propositions pour la gestion périopératoire des AOD en cas de gestes invasifs urgents ou d'hémorragies.

### 2. Liste des abréviations

AOD : anticoagulant oral direct  
 AVK : anti-vitamine K  
 CCP : concentré de complexe prothrombinique  
 FEIBA : Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity  
 GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire  
 SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

### 3. Documents de référence

Pernod G *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106: 382–93  
 Pernod G *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32: 691–700  
 Albaladejo P *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; 37: 391–9

### 4. Numéros de téléphone utiles


Laboratoire d'hémostase Pellegrin : **14671**  
 Laboratoire d'hémostase Haut-Lévêque : **56922**  
 Interne de pharmacie de garde Pellegrin : **15190** ; nuit et week-end : **72119**  
 Interne de pharmacie de garde Haut-Lévêque : **49279**

### 5. Prise en charge des patients traités par AOD pour une chirurgie urgente

La stratégie de prise en charge repose sur la concentration résiduelle d'AOD présente au moment de la chirurgie, déterminée par les méthodes spécifiques pour chaque AOD (activité anti-IIa pour le dabigatran ; activité anti-Xa pour l'apixaban et le rivaroxaban). Les tests de coagulation standards (TQ, TCA, temps de thrombine) ne peuvent se substituer à la mesure de la concentration plasmatique.

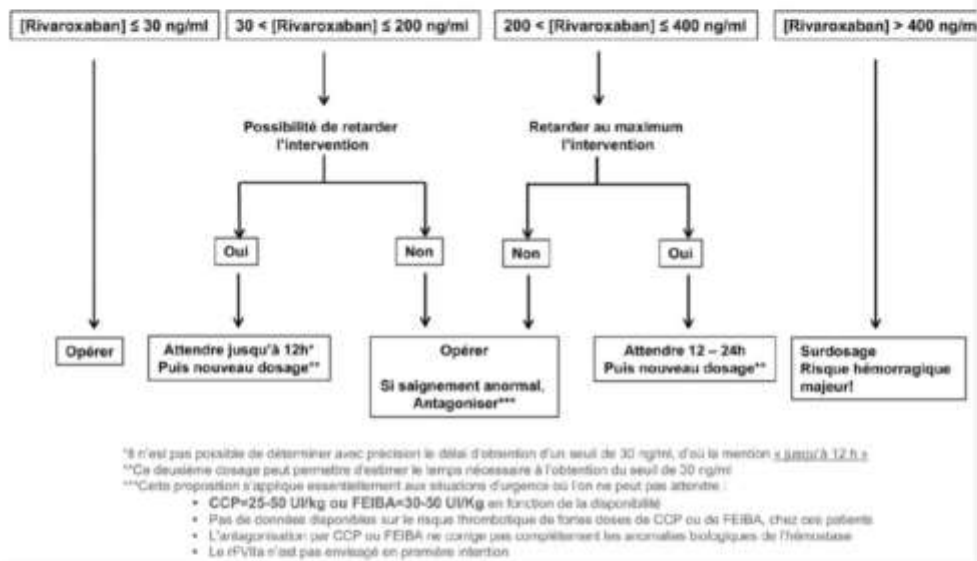
Date d'application :

TABLEAU D'APPROBATION					
	POUR LE GROUPE D'ELABORATION	VALIDATION (fonction qualité)	AVIS EXPERT (facultatif)	APPROBATION (responsable d'activité)	
Nom :	DR S. ROULLET				
Fonction :	PH AR URO-VASCULAIRE				
Date :					
Signature :					

 <b>CHU</b> Hôpital de Bordeaux	Entité d'application :	IN-
	Emetteur :	Ind :
INSTRUCTION		Page : 2/5


A chaque fois que possible le geste sera différé afin d'attendre une diminution de la concentration plasmatique de l'AOD.

- **Patient sous -xaban (apixaban, rivaroxaban)**

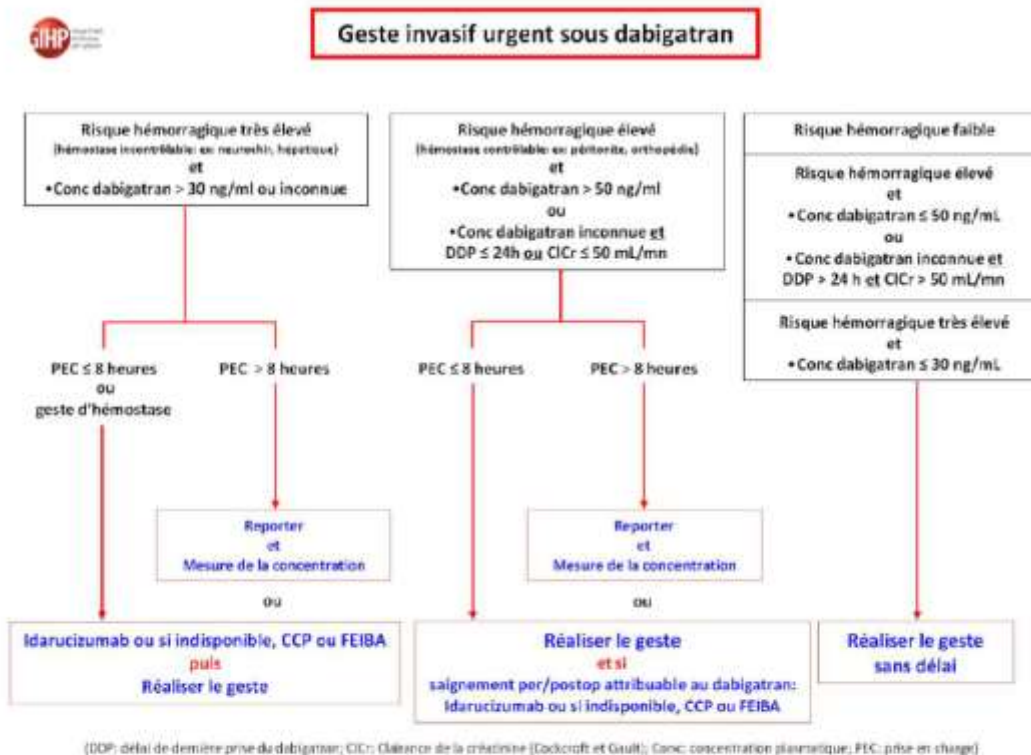


Au CHU de Bordeaux le FEIBA est réservé en principe aux patients hémophiles avec inhibiteur. Son administration dans le cadre d'une antagonisation d'AOD doit se faire en concertation avec le biologiste de garde.




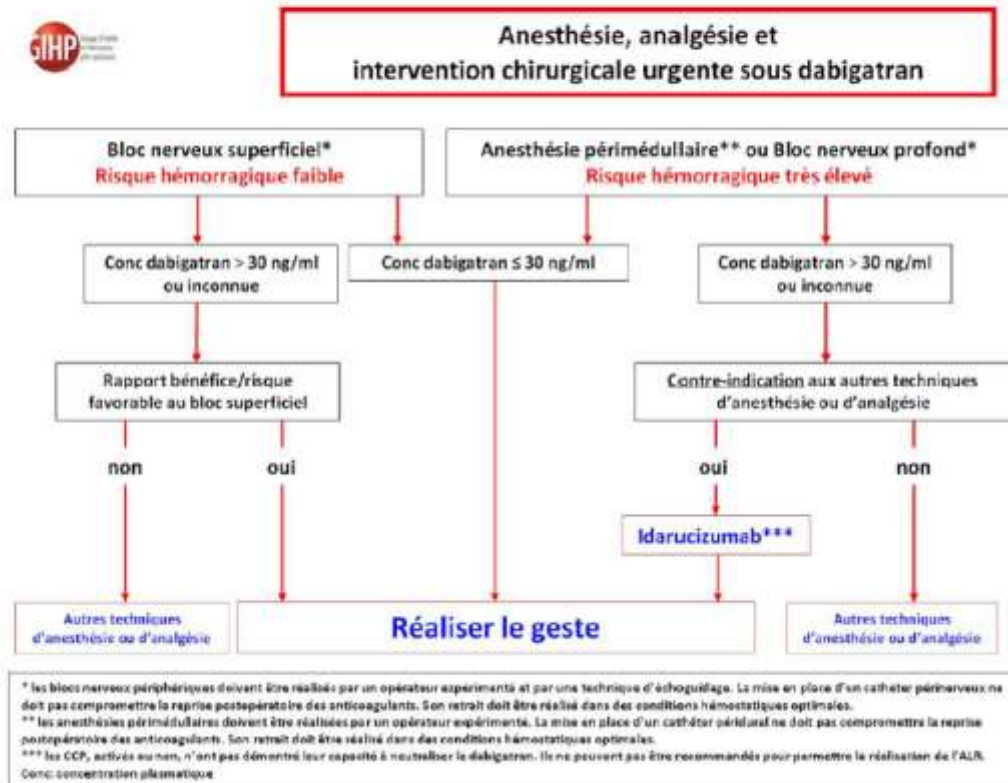
	Entité d'application :	IN-
	Emetteur :	Ind :
INSTRUCTION		Page : 3/5

- *Patient sous dabigatran*



La posologie des CCP est 25-50 UI/kg, la posologie du FEIBA est 30-50 UI/kg. La vitesse d'administration ne doit pas dépasser 2 ml/min pour les CCP et 2 UI/kg/min pour le FEIBA.  
La posologie de l'idarucizumab (Praxbind®) est de 5 g (2 x 2,5 g en 15 min).


	Entité d'application :	IN-
	Emetteur :	Ind :
INSTRUCTION		Page : 4/5



## 6. Prise en charge des hémorragies chez les patients traités par AOD

Les recommandations pour la pratique clinique HAS/GEHT 2008 concernant les accidents des AVK ont défini les hémorragies graves : « Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants : hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ; instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ; nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ; nécessité de transfusion de culots globulaires ; localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne et intraspineale, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose. S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave. »

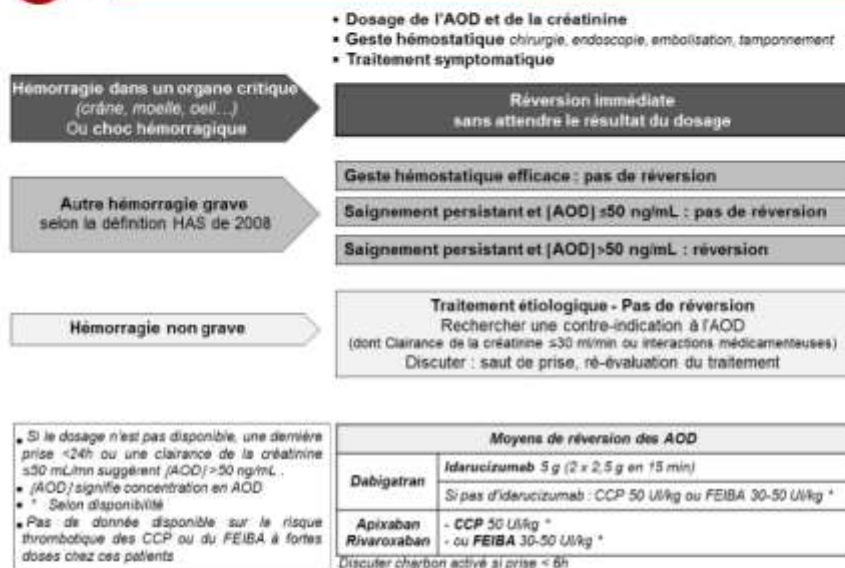
Compte-tenu des différences pharmacocinétiques entre les AOD et les AVK, le GIHP propose de séparer les hémorragies dans un organe critique (crâne, moelle épinière, œil...) et les chocs hémorragiques des autres hémorragies graves.

	Entité d'application :	IN-
	Emetteur :	Ind :
INSTRUCTION		Page : 5/5

Dans tous les cas un dosage de la concentration plasmatique et de la créatinine sera réalisé, le geste hémostatique sera privilégié, associé au traitement symptomatique de l'hémorragie et de ses conséquences.



### Hémorragie chez un patient traité par un anticoagulant oral direct (AOD)



L'utilisation de l'idarucizumab pour l'antagonisation du dabigatran doit s'accompagner d'un monitoring biologique répété, car une accumulation importante du dabigatran se traduit par une recirculation de ce dernier, susceptible de provoquer un nouveau saignement. Nous proposons de réaliser un nouveau dosage du dabigatran 4h après la fin de l'antagonisation. Si nécessaire, c'est-à-dire en présence d'un saignement attribuable à la présence de dabigatran, une dose supplémentaire de 2,5 d'idarucizumab peut être administrée.

## **Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.