

Université de Limoges

Faculté de Médecine

ANNEE 2014

Thèse N°

**ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS :
IMPACTS DES RÉSULTATS DU BILAN
D'HEMOSTASE DE ROUTINE DANS LE
DIALOGUE CLINICO-BIOLOGIQUE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Obtenu après soutenance du

MEMOIRE

Du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Biologie Médicale

Présenté et soutenu publiquement

Le 29 septembre 2014 à Limoges

par

Thomas BRUNGS

Né le 21 septembre 1984 à Bordeaux

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Jean FEUILLARD Président

M. le Professeur Philippe LACROIX..... Juge

Mme le Professeur Sylvie ROGEZ Juge

M. le Docteur Stéphane GIRAULT Juge

M. le Docteur David RIZZO..... Juge

Mme le Docteur Magali DONNARD..... Directrice de Thèse

Université de Limoges

Faculté de Médecine

ANNEE 2014

Thèse N°

**ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS :
IMPACTS DES RÉSULTATS DU BILAN
D'HEMOSTASE DE ROUTINE DANS LE
DIALOGUE CLINICO-BIOLOGIQUE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Obtenu après soutenance du

MEMOIRE

Du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Biologie Médicale

Présenté et soutenu publiquement

Le 29 septembre 2014 à Limoges

par

Thomas BRUNGS

Né le 21 septembre 1984 à Bordeaux

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Jean FEUILLARD Président
M. le Professeur Philippe LACROIX..... Juge
Mme le Professeur Sylvie ROGEZ Juge
M. le Docteur Stéphane GIRAULT Juge
M. le Docteur David RIZZO..... Juge
Mme le Docteur Magali DONNARD..... Directrice de Thèse

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur Denis **VALLEIX**

ASSESEURS

Monsieur le Professeur Marc **LASKAR**

Monsieur le Professeur Jean-Jacques **MOREAU**

Monsieur le Professeur Pierre-Marie **PREUX**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE – Responsable de service
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE – Responsable de service
AUBRY Karine	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE – Responsable de service
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE – Responsable de service RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE – Responsable de service
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE – Responsable du service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE – Responsable de service
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES – Responsable de service
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE – Responsable de service
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE – Responsable de service
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT – Responsable de service
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE – Responsable de service
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL – Responsable de service
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE – Responsable de service
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE – Responsable de service
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE – Responsable de service
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE – Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE – Responsable de service
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE

JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES – Responsable de service
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE – Responsable de service
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE – Responsable de service
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE – Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE – Responsable de service
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE – Responsable de service
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE – Responsable de service
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE – Responsable de service
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION – Responsable de service
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE – Responsable de service
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE – Responsable de service
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION – Responsable de service du SIME
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE – Responsable de service
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION – Responsable de service
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE et HEPATOLOGIE – Responsable de service
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE – Responsable de service
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE – Responsable de service
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE – Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIDAL Elisabeth	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION – Responsable de service
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	CARDIOLOGIE – Responsable de service
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES – Responsable de service

YARDIN Catherine

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE – Responsable de service

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
BUISSON Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE
DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

MAÎTRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse	PHYSIOLOGIE – Responsable de service
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE

MAÎTRE DE CONFERENCES ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES EMERITES

BONNETBLANC Jean-Marie
DENIS François
SAUVAGE Jean-Pierre
VANDROUX Jean-Claude

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN

Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE et CRYPTOGRAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE et THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE et BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE et MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES et INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHÂTRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE, HYDROLOGIE et ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE et VIROLOGIE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

MAÎTRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
-----------------------	---------------

MAÎTRES DE CONFERENCES

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE et BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES et INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE et BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE et THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE et THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE et CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE et THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE et CRYPTOGRAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

LIAGRE Bertrand
MARION-THORE Sandrine
MARRE-FOURNIER
Françoise
MILLOT Marion
MOREAU Jeanne
PASCAUD Patricia
POUGET Christelle
SIMON Alain
TROUILLAS Patrick
VIGNOLES Philippe

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
CHIMIE ORGANIQUE et THERAPEUTIQUE
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

PHARMACOGNOSIE
MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PHARMACIE GALENIQUE
CHIMIE ORGANIQUE et THERAPEUTIQUE
CHIMIE GENERALE et MINERALE
BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES et INFORMATIQUE
BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES et INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean Feuillard, de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous suis particulièrement reconnaissant pour les remarques constructives que vous avez portées à mon projet de thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Philippe Lacroix, d'avoir accepté de juger mon travail et de me faire l'honneur d'être membre de ce jury. Croyez en mes plus sincères remerciements.

A Madame le Professeur Sylvie Rogez, d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Soyez assurée de mon profond respect et de ma haute considération.

A Monsieur le Docteur Stéphane Girault, de me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse. Je vous prie de croire en l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur David Rizzo, de me faire l'honneur de participer à l'évaluation de ce travail doctoral. Sois assuré de toute ma gratitude.

A Madame le Docteur Magali Donnard, que je remercie chaleureusement de m'avoir fait découvrir cette discipline passionnante qu'est l'hémostasie, d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse malgré le peu de temps qui vous était disponible. Je vous suis très reconnaissant pour votre aide indispensable, votre sympathie et votre pédagogie.

A Madame le Docteur Jasmine Chauzeix, Madame le Docteur Marie-Laurence Destain, Madame le Docteur Estelle Guérin, Madame le Docteur Nathalie Gachard, à Madame le Docteur Albertine Plat, à Monsieur le Docteur Franck Trimoreau, pour leur qualité humaine, leur écoute et leur talent pédagogique que j'ai pu apprécier tout au long de ma formation dans le laboratoire d'Hématologie.

Je souhaite également remercier l'ensemble de l'équipe technique et moins technique du service d'Hématologie biologique du CHU de Limoges : Alexia, les deux Anne, Brigitte, Catherine, Claire, Damien, les deux Danielle, Delphine, Elodie, Emilie, les deux Evelyne, Geneviève, Jeannine, Joël, Marie-José, Marie-Pierre, Marjorie, Marie-Candice, les deux Martine, Mélanie, Muriel, Patricia, Patrick, Rachèle, Stéphane, les deux Virginie, Xavier et Yves pour votre accueil, votre sympathie et pour tout ce que vous m'avez appris.

Mes remerciements s'adressent par ailleurs aux différents chefs de service qui m'ont accueilli dans leur service pendant mon internat, et qui m'ont formé à la Biologie Médicale : Madame le Professeur Marie-Christine Béné, Madame le Professeur Marie-Laure Dardé, Monsieur le Professeur Jean Feuillard, Madame le Professeur Marie-Cécile Ploy, Monsieur le Docteur Sommabère et Monsieur le Professeur Franck Sturtz.

A mes parents, mes frères et ma sœur pour leur soutien infaillible, toujours présents quand il le faut.

Enfin, j'ai une pensée particulière pour tous mes co-internes pour leur soutien, leur sympathie et les bons moments passés : Pauline, Violaine, Nicolas, Céline, Batiste, Guillaume O., Sanaâ, Angèle, Mélanie, Ludovic, Sandrine, Raphaëlle, Audrey, Louis-Thomas, Martial, Jérôme, Alice, Adam, Adrien, Matthieu, Robin, Marie, Antoine, Maxime... Et bien sûr, également pour les autres internes : Coralie, François, Yassine, Vincent et Chloé, Guillaume P., Ana, Laura, Laure, Louis, Isabelle, Claire...

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS	9
LISTE DES ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION	21
PARTIE A : PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE	25
1. Introduction	26
2. Hémostase primaire	27
2.1. Temps vasculaire	27
2.2. Temps plaquettaire	27
2.2.1. Plaquettes non activées	27
2.2.2. Sous-endothélium et adhésion plaquettaire	28
2.2.3. Activation plaquettaire	30
2.2.4. Agrégation plaquettaire	32
3. Coagulation	35
3.1. Acteurs physiologiques de l'initiation de la coagulation	35
3.2. Cascade de la coagulation	37
3.3. Vision globale de la cascade de la coagulation	41
3.4. Inhibiteurs de la coagulation	42
4. Fibrinolyse	45
4.1. Activation de la fibrinolyse	45
4.1.1. Plasmine et plasminogène	45
4.1.2. <i>Tissue plasminogen activator</i>	45
4.1.3. Pro-urokinase, urokinase et système contact	45
4.2. Inhibiteurs de la fibrinolyse	47
4.2.1. α 2-antiplasmine	47
4.2.2. <i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>	47
4.2.3. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor	47

PARTIE B : MECANISMES D'ACTION DES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS	49
1. Introduction	50
2. Antagonistes de la vitamine K	52
2.1. Synthèse physiologique des protéines vitamine K dépendants	52
2.2. Mécanisme d'action des antagonistes de la vitamine K	52
2.3. Données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	53
3. Traitement par héparine et ses dérivés	56
3.1. Héparine non fractionnée	56
3.1.1 Structure chimique	56
3.1.2 Mécanisme d'action	56
3.1.3 Données pharmacologiques et pharmacodynamiques	57
3.2. Héparines de bas poids moléculaires	57
3.2.1 Structure chimique	57
3.2.2 Mécanisme d'action	58
3.2.3 Données pharmacologiques et pharmacodynamiques	58
3.3. Autres dérivés hépariniques	58
3.3.1 Fondaparinux sodique	58
3.3.2 Danaparoiide sodique	59
4. Inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur X activé par voie parentérale	60
4.1. Généralités	60
4.2. Bivalirudine	60
4.3. Argatroban	61
5. Anticoagulants oraux directs	62
5.1. Dabigatran etexilate	62
5.1.1 Structure chimique	62
5.1.2 Mécanisme d'action	63
5.1.3 Données pharmacologiques et pharmacodynamiques	66
5.1.4 Indications	69
5.1.5 Schémas thérapeutiques	71
5.2. Rivaroxaban	72
5.2.1 Structure chimique	72
5.2.2 Mode d'action	72
5.2.3 Caractéristiques pharmacodynamiques	74
5.2.4 Indications	76
5.2.5 Schémas thérapeutiques	77
5.3. Apixaban	79

PARTIE C : SURVEILLANCE BIOLOGIQUE D'UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT	81
1. Introduction	82
2. Temps de Quick, taux de prothrombine et <i>International Rationalized Ratio</i>	84
2.1. Technique	84
2.2. Surveillance d'un traitement par antagonistes de la vitamine K	86
2.2.1 <i>International Normalized Ratio</i>	86
2.2.2 Cibles thérapeutiques	87
2.2.3 Obtention d'une anticoagulation efficace	87
3. Temps de céphaline activée	88
3.1. Technique	88
3.2. Surveillance par le temps de céphaline activée d'un traitement anticoagulant	91
3.2.1 Héparine non fractionnée	91
3.2.2 Temps de céphaline activée et autres traitements anticoagulants	92
4. Activité anti-Xa des héparines et du fondaparinux	93
4.1. Technique	93
4.2. Surveillance de l'activité anti-Xa d'un traitement par héparine ou fondaparinux	94
4.2.1 Héparine de bas poids moléculaire	94
4.2.2 Héparine non fractionnée	95
4.2.3 Fondaparinux	95
5. Exploration de la fibrinoformation	97
5.1. Généralités	97
5.2. Temps de thrombine	97
5.3. Dosage du fibrinogène	98
6. Dosage des facteurs II, X et V	100
6.1. Technique	100
6.2. Intérêts et indications	100
7. Dosage du rivaroxaban et de l'apixaban	102
7.1. Technique	102
7.2. Surveillance	103
8. Dosage du dabigatran	105
8.1. Techniques	105
8.1.1 <i>Diluted thrombin time</i>	105
8.1.2 <i>Ecarin chromogenic assay</i>	106
8.2. Surveillance	107

PARTIE D : EFFETS DECRITS DU DABIGATRAN ET DU RIVAROXABAN SUR LES TESTS STANDARDS DE LA COAGULATION	109
1. Introduction	110
2. Effets du dabigatran sur les tests de la coagulation	112
2.1. Dabigatran et temps de céphaline activée	112
2.1.1 Temps de céphaline activée et concentration de dabigatran	112
2.1.2 Temps de céphaline activée et heure de la dernière prise du dabigatran	113
2.1.3 Temps de céphaline activée et variabilité inter-individuelle à l'effet du dabigatran	114
2.2. Dabigatran et temps de Quick	115
2.2.1 Temps de Quick et concentration de dabigatran	115
2.2.2 Temps de Quick et heure de la dernière prise de dabigatran	116
2.2.3 Temps de Quick et variabilité inter-individuelle à l'effet du dabigatran	116
2.3. Dabigatran et temps de thrombine	116
2.4. Dabigatran et dosages des facteurs II, V et X	116
3. Etudes du rivaroxaban sur les tests de la coagulation	117
3.1. Rivaroxaban et temps de céphaline activée	117
3.1.1 Temps de céphaline activée et concentration de rivaroxaban	117
3.1.2 Temps de céphaline activée et variabilité inter-individuelle de l'effet du rivaroxaban	118
3.1.3 Temps de céphaline activée et heure dernière prise de rivaroxaban	119
3.2. Temps de Quick et concentration de rivaroxaban	119
3.2.1 Temps de Quick et concentration de rivaroxaban	119
3.2.2 Temps de Quick et variabilité inter-individuelle de l'effet du rivaroxaban	120
3.2.3 Temps de Quick et heure de la dernière prise de rivaroxaban	121
3.3. Rivaroxaban et temps de thrombine	121
3.4. Rivaroxaban et dosages des facteurs II, V et X	122
PARTIE E : ETUDE LOCALE AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE LIMOGES	123
1. Introduction	124
2. Matériels et méthode	127
3. Résultats pour le groupe dabigatran	129
3.1. Population incluse	129
3.1.1 Nombre de patients et de bilans	129
3.1.2 Age	129
3.1.3 Genre	129
3.1.4 Services prescripteurs	130

3.1.5	Indication du traitement anticoagulant	130
3.1.6	Indication du bilan d'hémostase	131
3.1.7	Fonction rénale	131
3.1.8	Bilan hépatique	132
3.2.	Etude de l'hémostase	132
3.2.1	Temps de céphaline activée	132
3.2.2	Temps de Quick	132
3.2.3	Temps de thrombine	132
3.2.4	Dosage des facteurs II, V et X	132
3.2.5	Concentration de dabigatran par mesure de l'activité anti-IIa	133
3.2.6	Sous-groupe présentant une concentration inférieure à 35 ng/mL de dabigatran	135
3.2.7	Sous-groupe présentant une concentration supérieure à 35 ng/mL de dabigatran	135
3.2.8	Sous-groupe présentant un ratio du temps de céphaline activée compris entre 1,2 et 1,5	136
3.2.9	Sous-groupe présentant un ratio du temps de céphaline activée supérieur ou égal à 1,5	136
4.	Résultats pour le groupe rivaroxaban	138
4.1.	Population incluse	138
4.1.1	Nombre de patients et de bilans	138
4.1.2	Age	138
4.1.3	Genre	138
4.1.4	Services prescripteurs	139
4.1.5	Indication du traitement anticoagulant	139
4.1.6	Indication du bilan d'hémostase	140
4.1.7	Bilan rénal	141
4.1.8	Bilan hépatique	141
4.2.	Etude de l'hémostase	142
4.2.1	Temps de céphaline activée	142
4.2.2	Temps de Quick	142
4.2.3	Temps de thrombine	142
4.2.4	Dosage des facteurs II, X et V	142
4.2.5	Concentration de rivaroxaban par mesure de l'activité anti-Xa	143
4.2.6	Sous-groupe présentant une concentration inférieure à 30 ng/mL de rivaroxaban	144
4.2.7	Sous-groupe présentant une concentration supérieure à 30 ng/mL de rivaroxaban	145
4.2.8	Sous-groupe présentant un ratio du temps de céphaline activée compris entre 1,2 et 1,5	146
4.2.9	Sous-groupe présentant un ratio du temps de céphaline activée supérieur ou égal à 1,5	146

5. Conclusion-discussion	148
5.1. Population incluse dans les 2 groupes	149
5.2. Perturbation des tests d'hémostase dans le groupe dabigatran	149
5.3. Perturbation des tests d'hémostase dans le groupe rivaroxaban	150
5.4. Symptômes hémorragiques	150
CONCLUSION	151
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	155
<i>TABLE DES FIGURES</i>	169
<i>TABLE DES TABLEAUX</i>	172
<i>SERMENT D'HIPPOCRATE</i>	173

LISTE DES ABREVIATIONS

α2-AP	α2-antiplasmine
ACT	<i>Activated clotting time</i>
ADP	Adénosine diphosphate
AIT	Accident ischémique transitoire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD	Anticoagulants oraux directs
ATP	Adénosine triphosphate
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antagonistes de la vitamine K
β-TG	β-thromboglobuline
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
ClCr	Clairance de la créatinine
CGR	Culot de globules rouges
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CYP2C9	Support génétique codant l'isoforme 2C9 du cytochrome P450
CYP3A4	Isoforme 3A4 du cytochrome P450
DDJ	Doses définies journalières
DTI	<i>Direct thrombin inhibitors</i>
dTT	<i>Diluted thrombin time</i>
ECA	<i>Ecarin chromogenic assay</i>
EP	Embolie pulmonaire
ES	Embolie systémique
FA	Fibrillation atriale
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FT	Facteur tissulaire
FIIa	Facteur II activé
FIXa	Facteur IX activé
FN	Fibronectine
FVa	Facteur V activé
FVIIa	Facteur VII activé
FVIIIa	Facteur VIII activé
FXa	Facteur X activé

FXIa	Facteur XI activé
FXIIa	Facteur XII activé
FXIIIa	Facteur XIII activé
GIHP	Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire
GP	Glycoprotéine
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
HTA	Hypertension artérielle
IC	Insuffisance cardiaque
ICP	Intervention coronaire percutanée
IL-1	Interleukine-1
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IR	Insuffisance rénale
IRL	Insuffisance rénale légère
IRM	Insuffisance rénale modérée
IRS	Insuffisance rénale sévère
Lam	Laminine
mL/min	Millilitres par minute
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MTEV	Maladie thrombo-embolique veineuse
ng/mL	Nanogrammes par millilitre
NYHA	<i>New-York Heart Association</i>
PAF	<i>Platelet activating factor</i>
PAI-1	<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>
PC	Protéine C
PDF	Produits de dégradation de la fibrine
PF4	<i>Platelet factor-4</i>
Pgp	P-glycoprotéine
PM	Poids moléculaire
PTG	Prothèse de genou
PTH	Prothèse de hanche
Ratio M/T	Ratio malade/témoin
SCA	Syndrome coronaire aigu
TAFI	<i>Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor</i>
TFPI	<i>Tissue factor pathway inhibitor</i>
TCA	Temps de céphaline avec activateur

TDR	Trouble du rythme
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TP	Taux de prothrombine
tPA	<i>Tissue plasminogen activator</i>
TIH 2	Thrombopénie induite par l'héparine de type 2
TVP	Thrombose veineuse profonde
TXA₂	Thromboxane A2
UI/L	Unités internationales/litre
uPA	<i>Urokinase-type plasminogen activator</i>
VWF	Facteur von Willebrand

Introduction

Depuis le milieu du XX^{ème} siècle, les traitements anticoagulants sont devenus une classe thérapeutique essentielle dans la prévention et le traitement de la pathologie thromboembolique (1). Jusqu'à récemment, seules deux grandes familles de médicaments étaient utilisées : les antagonistes de la vitamine K (AVK) par voie orale, et les héparines par voie parentérale, groupe au sein duquel on distingue les héparines non fractionnées (HNF) et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM).

Depuis les années 2000, en France, la consommation des anticoagulants n'a cessé d'augmenter, avec un nombre de boîtes vendues d'AVK qui a pratiquement doublé : 195 millions de doses définies journalières (DDJ) en 2000 contre 361 millions de DDJ en 2012 (2,3). En 2013, les ventes ont commencé à décroître (environ 313 millions de DDJ) (3). Concernant les anticoagulants injectables, les HBPM sont largement prédominantes avec 181 millions en 2012, ce nombre est de 24 millions pour les HNF (3).

Malgré leur efficacité antithrombotique prouvée, ces anticoagulants conventionnels présentent plusieurs inconvénients dont, en premier lieu, un risque hémorragique élevé, inhérent à leur mode d'action. On estime que les AVK sont responsables d'environ 5 000 morts par an (3) dans notre pays. Ils sont la première cause médicamenteuse responsable d'hospitalisation pour effets indésirables (3). En France, parmi les facteurs associés à ce risque élevé d'iatrogénie, on peut citer le fait qu'en moyenne, le temps passé dans la zone thérapeutique n'excède jamais plus de 65%, même dans les études randomisées les plus récentes (2). Ceci signifie que pendant les plus de 35% de temps restant, soit le patient est hypo-anticoagulé, l'exposant alors à un risque thrombotique, soit le patient est trop anticoagulé, courant alors un risque hémorragique. Pour ces raisons, la prescription d'AVK doit s'accompagner d'un suivi biologique régulier par *international normalized ratio* (INR).

L'industrie pharmaceutique a su développer ces dernières années de nouvelles molécules anticoagulantes dont le mode d'administration est oral, comme les AVK. Ces médicaments nommés «Anticoagulants Oraux Direct» (AOD) présentent certaines particularités intéressantes par comparaison aux AVK, avec notamment l'absence de nécessité de surveillance biologique régulière. Actuellement, le marché des AOD est essentiellement représenté par le dabigatran etexilate (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®). Leur connaissance est essentielle pour pouvoir faire bénéficier aux malades des traitements les plus appropriés.

Nous nous intéresserons dans un premier temps à la physiologie de l'hémostase, ce qui nous permettra d'aborder dans la deuxième partie le mode d'action des différents traitements antithrombotiques disponibles, dont celui des AOD.

Puis, nous verrons les principaux tests biologiques d'hémostase disponibles au laboratoire en routine et leurs utilisations dans le cadre de la surveillance des traitements anticoagulants.

Un état des lieux de la bibliographie nous permettra d'évaluer les enjeux d'un travail évaluant les effets des AOD sur les examens biologiques de routine dans le laboratoire d'Hémostase du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Limoges.

Enfin, nous nous concentrerons sur l'étude d'une population de patients traités par dabigatran ou rivaroxaban, inclus sur une période de plusieurs mois au cours de l'année 2013. Nous étudierons les résultats d'hémostase obtenus, et nous évaluerons leur perturbation en fonction de concentrations plasmatiques dosées et leurs éventuelles conséquences cliniques et thérapeutiques.

PARTIE A : Physiologie de l'hémostase

1. Introduction

L'hémostase désigne l'ensemble des mécanismes physiologiques contribuant à la fois à assurer la prévention des saignements spontanés et l'arrêt de l'hémorragie en cas de plaie vasculaire, par la formation d'un thrombus.

Dans ce processus, on distingue classiquement 3 phases complexes et intimement intriquées qui sont initiées simultanément :

- l'hémostase primaire avec le temps vasculaire et le temps plaquettaire. Cette phase aboutit à la formation d'un thrombus blanc qui ferme la brèche vasculaire ;
- la coagulation qui transforme ce thrombus blanc en thrombus rouge en formant un réseau de fibrine insoluble ;
- la fibrinolyse qui détruit les caillots de fibrine formés précédemment lorsque la plaie est cicatrisée.

2. Hémostase primaire

L'hémostase primaire est un processus physiologique essentiel au maintien de l'homéostasie et constitue la première étape du processus de réparation tissulaire. Elle représente l'ensemble des interactions entre quatre protagonistes : la paroi vasculaire, les plaquettes, le facteur Willebrand (VWF) et le fibrinogène. Son rôle est d'aboutir à l'obturation de la brèche vasculaire par un thrombus blanc, essentiellement plaquettaire.

2.1. Temps vasculaire (4–7)

La lésion de la paroi vasculaire entraîne sa contraction réflexe et sa rétraction par l'action locale entre autres de la sérotonine et du thromboxane A₂ (TXA₂) libérés par les plaquettes. Il y a donc une réduction du diamètre du vaisseau lésé. Le saignement est diminué mais ce spasme vasculaire n'est que transitoire. En modifiant les conditions hémodynamiques, la vasoconstriction favorise le processus d'hémostase.

2.2. Temps plaquettaire

2.2.1. Plaquettes non activées

Le cytoplasme des plaquettes au repos contient des mitochondries, des filaments d'actine, des microtubules circonférentiels, des grains de glycogène, des systèmes membranaires (système canaliculaire ouvert relié à la membrane cytoplasmique et système tubulaire dense) (8,9). Il existe également au sein du cytoplasme plaquettaire trois types de granules (granules denses, granules α et granules lysosomiaux) qui sont des organelles de stockage de nombreuses molécules, protéines, enzymes, du calcium, du phosphore, des nucléotides adényliques et de la sérotonine (Figure 1) (8,9).

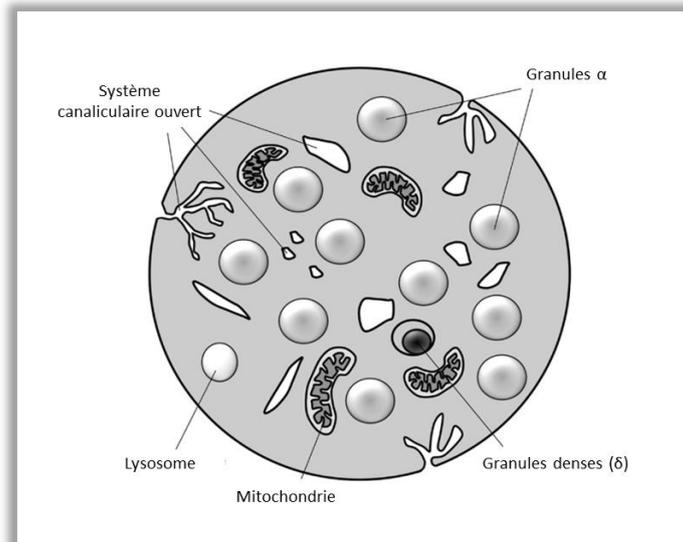


Figure 1 : Organisation schématique de la plaquette (d'après (9))

La plaquette est une cellule discoïde de 2-3 μm qui contient des granules α , des granules denses, des lysosomes et des mitochondries. Les invaginations de la membrane cytoplasmique forment le système canaliculaire ouvert. L'activation de la plaquette réalise une sécrétion des granules dans le milieu extracellulaire grâce à la fusion des granules avec le système canaliculaire libérant ainsi protéines, enzymes, calcium, phosphore, nucléotides adényliques et sérotonine (8,9).

2.2.2. Sous-endothélium et adhésion plaquettaire (7,8,10–19)

Le sous-endothélium est la région de l'intima des vaisseaux sur laquelle s'amarre la cellule endothéliale. A l'inverse de l'endothélium qui n'est pas thrombogène, le sous-endothélium est thrombogène, c'est-à-dire qu'il va permettre l'adhésion préférentielle des plaquettes sanguines et l'activation de la coagulation.

Le sous-endothélium est composé d'un mélange de macromolécules : collagènes, microfibrilles, laminine, thrombospondine, VWF ancré, fibronectine (FN) et glycosaminoglycanes.

La brèche vasculaire entraîne la perte de la cellule endothéliale et la mise à nu du sous-endothélium. La plaquette présente différents récepteurs lui permettant d'adhérer rapidement aux molécules de la matrice sous-endothéliale (Figure 2).

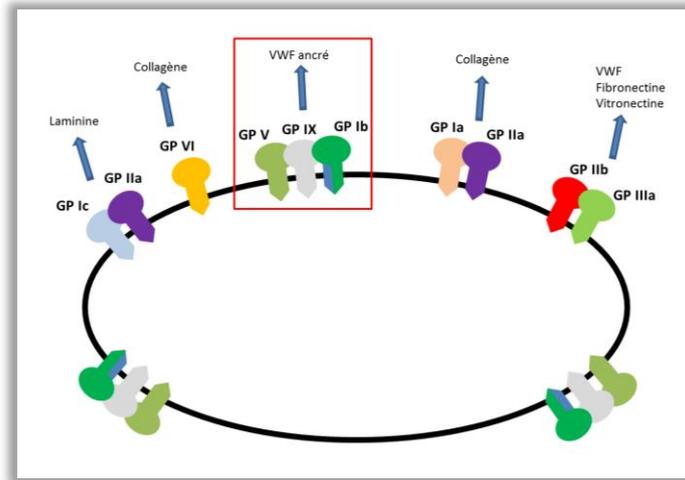


Figure 2 : Glycoprotéines plaquettaires participant à l'adhésion au sous-endothélium

A l'aide de glycoprotéines exprimées à sa surface membranaire, la plaquette est capable, en cas de lésion vasculaire, d'adhérer à différentes protéines du sous-endothélium. Dans les petits vaisseaux lésés où il existe une force de cisaillement importante, la fixation du complexe GP Ib-IX-V avec le VWF ancré est indispensable. D'autres molécules rendent possible l'adhésion entre la plaquette et le sous-endothélium : le complexe GP Ia-IIa avec le collagène ; le complexe GP IIb-IIIa avec le VWF ancré, la fibronectine, et la vitronectine ; la GP VI avec le collagène, le complexe GP Ic-IIa avec la laminine (10,11).

Sous l'effet de forces de cisaillement élevées (cas de lésion de vaisseaux de petit calibre), la molécule de VWF se déplie (*unfolding*) et le VWF expose une conformation plus étendue où les domaines globulaires restent individuellement visualisables. Ce phénomène permet ainsi la multiplication des sites d'interactions, en particulier avec les glycoprotéines membranaires GP Ib-IX-V de la plaquette (Figure 3).

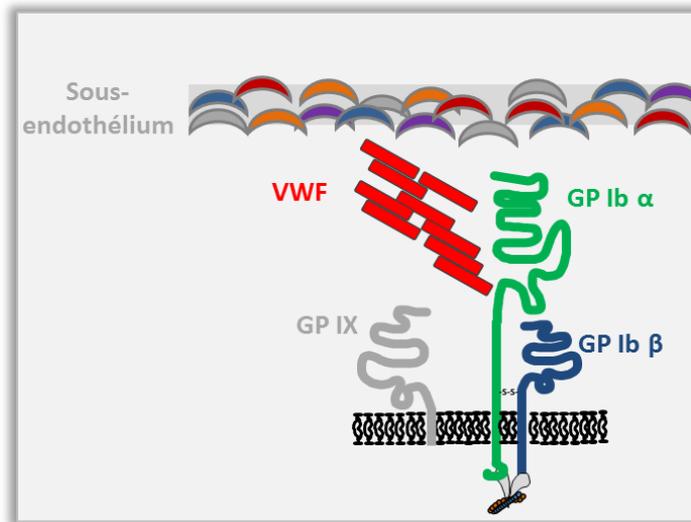


Figure 3 : Adhésion de la plaquette au sous-endothélium grâce à l'interaction entre la glycoprotéine Ib-IX-V et le facteur Willebrand ancré (glycoprotéine V non représentée) ((d'après (19))

La mise à nu du sous-endothélium lors d'une brèche vasculaire permet la fixation du facteur Willebrand (VWF) à la paroi lésée. Le VWF modifie sa conformation et permet de réaliser un « pont » entre le sous-endothélium et le récepteur GPIb-IX-V de la plaquette (13,19).

2.2.3. Activation plaquettaire

De nombreux ligands permettent l'activation plaquettaire. Ces agonistes agissent par fixation à un récepteur membranaire et entraînent l'activation de nombreuses voies de signalisation intracellulaires. On distingue deux types de ligands (11) :

- les molécules adhésives de support fixées sur la matrice sous-endothéliale : collagène, VWF ancré, fibronectine (FN), laminine (Lam), fibronectine, thromboplastine ;
- les activateurs solubles : adénosine diphosphate (ADP), TXA_2 , sérotonine, thrombine, adrénaline, vasopressine, *platelet activating factor* (PAF).

L'activation des voies de signalisation intracellulaire entraîne une réorganisation morphologique de la plaquette (20,21) : de discoïde, la plaquette devient sphérique. La plaquette va émettre des pseudopodes allongés (ce qui résulte d'une réorganisation des protéines contractiles) et les organelles intracellulaires se centralisent. Ce changement de conformation permet d'étaler au maximum la surface plaquettaire (Figure 4).

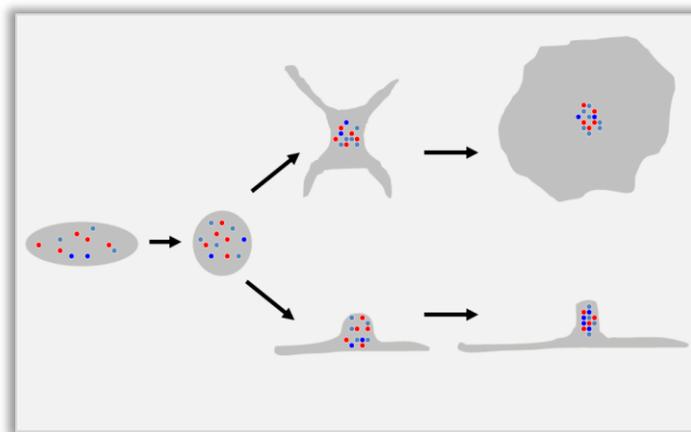


Figure 4 : Modifications morphologiques lors de l'activation de la plaquette

L'activation plaquettaire est associée à une modification morphologique de la plaquette avec apparition de pseudopodes, étalement de la cellule et centralisation des organelles (21).

La plaquette activée est responsable d'une activité proagrégante et procoagulante :

- la sécrétion de substances proagrégantes (8,20) est liée au regroupement central des granules au sein des plaquettes, ce qui conduit à la fusion de leurs membranes avec le système canaliculaire ouvert dont les conduits s'élargissent, permettant la sécrétion rapide de substances biologiquement actives contenues dans les granules . Celles-ci vont permettre le recrutement d'autres plaquettes. L'excrétion du contenu des granules denses δ permet la libération extracellulaire de l'ADP, de l'adénosine triphosphate (ATP), de la sérotonine, et du calcium. La sécrétion des granules α permet la sécrétion de protéines adhésives (*platelet factor-4* (PF4), β -thromboglobuline (β -TG), VWF, FN). Enfin, l'activation de la voie des prostaglandines aboutit à l'excrétion de TXA_2 .
- une fonction proagrégante et procoagulante est également exprimée à la surface des plaquettes :
 - o les phospholipides anioniques (phosphatidylsérine) inaccessibles sur les plaquettes inactivées sont exprimés à la surface des plaquettes activées par un phénomène de « flip-flop » du feuillet interne au feuillet externe. Ces vésicules permettent l'assemblage des protéines de la coagulation aboutissant à la génération de thrombine, enzyme clé de la coagulation et qui participe à l'amplification de l'activation plaquettaire (22). La thrombine est un agoniste plaquettaire puissant et elle transforme le fibrinogène en fibrine, rendant ainsi l'agrégation plaquettaire stable (23).

- la fusion des membranes des granules α à la membrane plasmique conduit à l'augmentation du nombre de GP IIb-IIIa (Figure 5), indispensable pour l'agrégation plaquettaire (20).

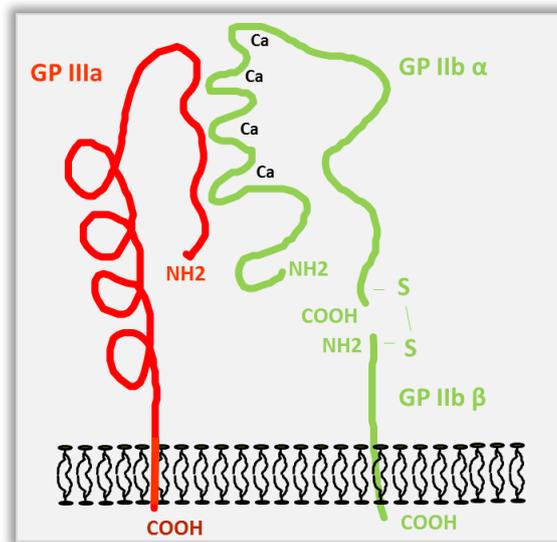


Figure 5 : Récepteur glycoprotéique IIb-IIIa exprimé à la surface externe de la membrane cytoplasmique de la plaquette (d'après (24))

Le récepteur GP IIb-IIIa est constitué de trois chaînes protéiques : GP IIIa et GPIIb β insérées chacune dans la membrane cytoplasmique, et GPIIb α liée à la GPIIb β grâce à un pont dissulfure (24) .

2.2.4. Agrégation plaquettaire (25–28)

La GP IIb-IIIa est disposée de façon homogène dans la membrane plasmique des plaquettes au repos. Après activation et dégranulation des plaquettes, les membranes des granules α fusionnent avec la membrane plasmique, augmentant ainsi le nombre de GP IIb-IIIa à la surface plaquettaire. A cela est associée une modification conformationnelle de l'intégrine. La GP IIb-IIIa acquiert alors la capacité de fixer plusieurs protéines plasmatiques : le fibrinogène, le VWF et la fibronectine.

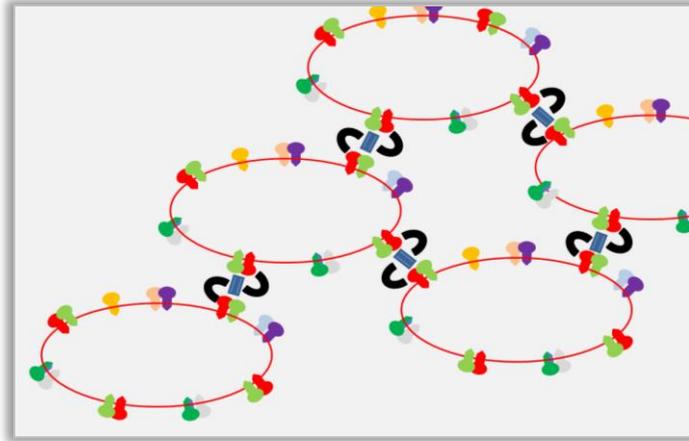


Figure 6 : Agrégation plaquettaire (d'après (28))

L'agrégation des plaquettes consiste en la réalisation de pont de fibrinogène entre les récepteurs GP IIb-IIIa exprimés à leur surface cellulaire (25–28).

Parmi ces protéines, le fibrinogène représente *in vivo* le ligand exclusif de la GP IIb-IIIa du fait de son importante concentration plasmatique et de sa plus grande affinité pour la GP IIb-IIIa (Figure 6). Le fibrinogène sert de véritable pont entre les complexes GP IIb-IIIa des différentes plaquettes rendant leur agrégation possible.

Ce mécanisme d'agrégation plaquettaire ne survient que s'il existe une brèche vasculaire afin de maintenir l'intégrité de la paroi. Il survient localement, de manière très rapide. En effet, dans les conditions physiologiques, le fibrinogène plasmatique ne se lie pas spontanément aux plaquettes circulantes.

Par contre, si les récepteurs plaquettaires spécifiques (GP IIb-IIIa) sont disponibles à la surface de la membrane plaquettaire, le fibrinogène va se lier à ces récepteurs. Il existe donc un évènement critique majeur qui est l'activation des plaquettes permettant l'expression du complexe GP IIb-IIIa à la membrane plaquettaire.

L'activation des plaquettes, induite *in vivo* par la liaison au fibrinogène, entraîne la sécrétion des constituants intracellulaires qui vont permettre à leur tour le recrutement d'autres plaquettes. L'expression du complexe GP IIb-IIIa constitue une étape essentielle de l'interaction du fibrinogène avec son récepteur.

Il est vraisemblable qu'*in vivo*, les plaquettes soient exposées simultanément à plusieurs agents agrégants (ADP, thrombine, collagène, adrénaline), à des concentrations individuelles insuffisantes pour entraîner une agrégation importante mais, qui ensemble, ont un effet synergique.

L'activation de la coagulation au niveau des structures sous-endothéliales et la mise en jeu des activités procoagulantes des plaquettes contribuent à la génération de thrombine.

La thrombine formée au niveau de la brèche vasculaire transforme le fibrinogène en fibrine qui vient consolider le clou plaquettaire.

3. Coagulation

La coagulation correspond à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble sous l'effet de la thrombine. Ce phénomène complexe résulte d'une cascade d'activations enzymatiques qui se produit de manière concomitante avec l'hémostase primaire dans le cadre d'une lésion vasculaire. Les facteurs de la coagulation sont principalement synthétisés par l'hépatocyte. Leurs demi-vies sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Demi-vie des facteurs de la coagulation (29)

Facteur de la coagulation	Demi-vie (heures)
Facteur I (fibrinogène)	120
Facteur II (prothrombine)	80
Facteur V (accélélerine)	24
Facteur VII (proconvertine)	6
Facteur VIII (anti-hémophilique A)	12
Facteur IX (anti-hémophilique B)	24
Facteur X (Stuart)	48
Facteur XI	60
Facteur XII (facteur Hageman)	60
Facteur XIII (facteur de stabilisation de fibrine)	240

3.1. Acteurs physiologiques de l'initiation de la coagulation

Au cours de son activation lors du processus de sécrétion, la membrane plaquettaire subit des modifications qui lui confèrent un pouvoir activateur sur la coagulation. Cette activité est en particulier liée à la phosphatidylsérine, qui passe du feuillet interne au feuillet externe de la membrane par un mécanisme enzymatique de « flip-flop » lié à une translocase (scramblase) au cours du processus d'activation (22). Les phospholipides anioniques constituent une surface catalytique nécessaire à l'activation enzymatique de la cascade de la coagulation.

En effet, des liaisons calciques se créent entre ces phospholipides anioniques et les résidus γ -carboxyglutamiques des 4 facteurs de la coagulation vitamine K dépendants : les facteurs II, VII, IX et X.

Le facteur tissulaire (FT) est une protéine transmembranaire constitutive de la membrane des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes (30). Dans les conditions physiologiques, le FT ne circule pas dans le plasma et ne s'exprime pas à la surface vasculaire de l'endothélium. Le FT voit son expression induite à la surface des cellules endothéliales sous l'action d'agonistes variés tels que l'endoxine, le *tumor necrosis factor* (TNF) et l'interleukine 1 (IL-1) (31–33). Le FT inséré dans les phospholipides a une forte affinité pour le facteur VII activé (FVIIa), représentant 1-2% de l'ensemble du facteur VII plasmatique circulant à l'état physiologique.

Lors d'une lésion vasculaire, le FVIIa fixe le FT exprimé à la surface des cellules endothéliales activées, des cellules musculaires nues et des fibroblastes mis à nu (34–36). Cette association facilite la conversion du facteur VII en FVIIa par protéolyse (Figure 7).

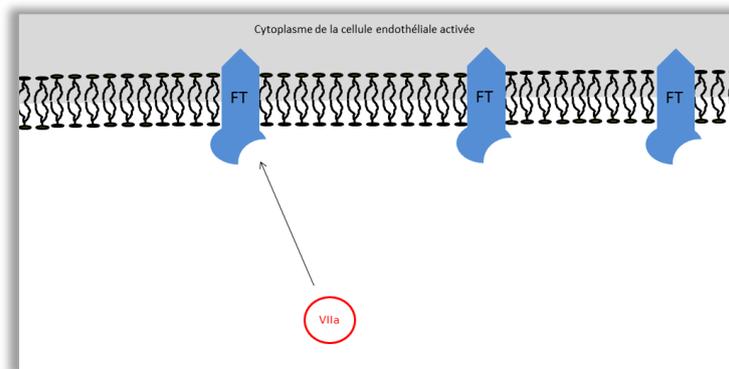


Figure 7 : Fixation du facteur VII au facteur tissulaire

Le facteur tissulaire (FT) est exprimé à la surface des cellules endothéliales en cas de lésion vasculaire et de manière constitutionnelle au niveau de la membrane cytoplasmique des fibroblastes dans le sous-endothélium. Le facteur tissulaire possède un site permettant l'adhésion du facteur VII activé (FVIIa) (34–36).

3.2. Cascade de la coagulation

Le complexe facteur tissulaire-FVIIa présente trois activités enzymatiques dans la coagulation :

- Il auto-active le facteur VII en FVIIa (Figure 8) (36);
- Il active le facteur X en facteur X activé (FXa) par protéolyse (Figure 9) (37,38) ;
- Il active le facteur IX en facteur IX activé (FIXa) (Figure 9) (37–39) : cette voie d'activation indirecte du facteur X en FXa est privilégiée en cas de quantité limitante de FT. Le facteur IX peut également être activé par l'action catalytique du facteur XIa.

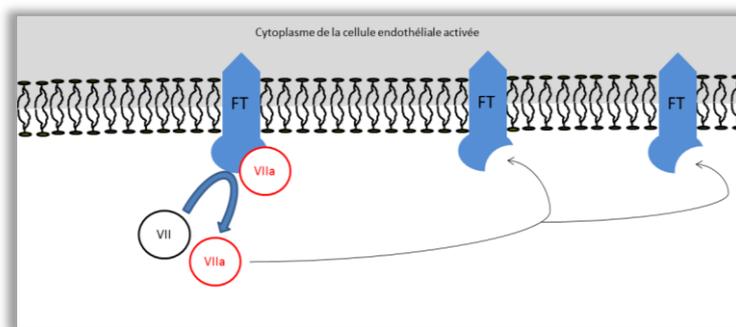


Figure 8 : Auto-activation du facteur VII

Le complexe facteur tissulaire (FT)-facteur VII activé (FVIIa) amplifie la formation de FVIIa à partir de facteur VII non activé (36).

Le facteur IX activé (FIXa) a une activité protéolytique d'activation du facteur X en FXa (Figure 9). Cette activité est faible en l'absence de facteur VIII activé (FVIIIa), cofacteur de la réaction (40). A noter que le facteur IX peut également être activé par le FXIa (41).

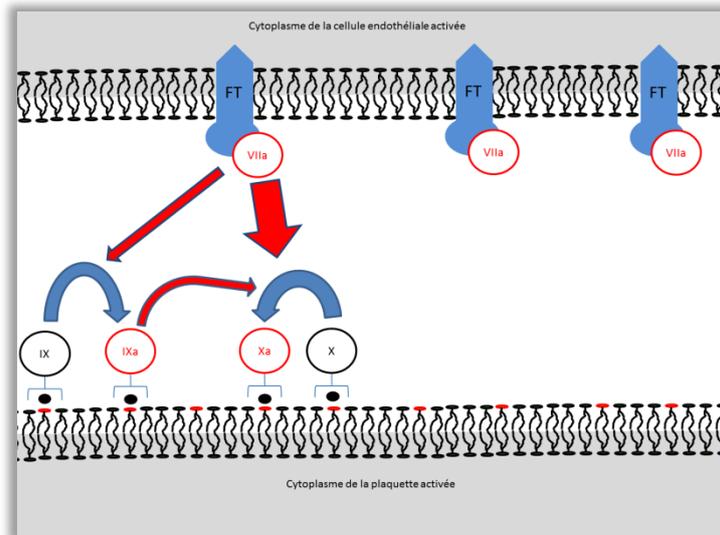


Figure 9 : Activités du facteur VIIa dans la cascade de la coagulation

Le complexe facteur tissulaire (FT)-Facteur VIIa (FVIIa) active le facteur X en facteur X activé (FXa) soit de manière directe, soit de manière indirecte par l'activation du facteur XI en facteur XI activé (FXIa). Les facteurs X et IX activés (FXa et FIXa) se fixent à la membrane cytoplasmique de la plaquette activée, sur des phospholipides anioniques, grâce à leur résidu γ -carboxyglutamique calcium-dépendant (37–39).

Le **FXa** active le facteur II (prothrombine) en facteur II activé (thrombine) (Figure 10). Comme pour le FIXa, le FXa présente une activité protéolytique efficace en présence de son cofacteur V activé (FVa) (42).

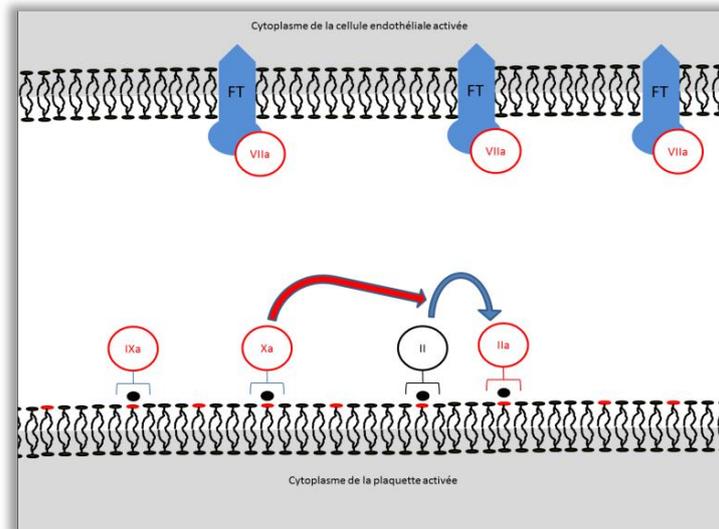


Figure 10 : Activation du facteur II par le facteur Xa

Grâce à son résidu γ -carboxyglutamique calcium-dépendant, la thrombine (FIIa), issue de la prothrombine (II) et activé par le facteur X activé (FXa), se fixe aux phospholipides anioniques (phosphatidylsérine) exprimés sur la face externe de la membrane plasmique de la plaquette activée ou des cellules endothéliales (42).

Le facteur II activé (thrombine) agit à la fois sur l'hémostase primaire et sur la coagulation :

- au niveau de l'hémostase primaire, la thrombine est l'agoniste physiologique le plus puissant des plaquettes via les récepteurs exprimés en leur surface membranaire, *protease-activated receptors 1* (PAR-1) et 2 (PAR-2) (43,44) ;
- la coagulation est auto-amplifiée par la thrombine par trois moyens : elle active le facteur V en FVa (45), le facteur VIII en FVIIIa (45), et le facteur XI en FXIa (Figure 11 et Figure 12) (46,47). Elle est également responsable de la formation du caillot fibrinique solide à la fois par la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble (48) et par l'activation du facteur XIII en facteur XIII activé (FXIIIa). Le polymère soluble est stabilisé par le facteur XIIIa (Figure 13) (49). La stabilisation est due à l'établissement de liaisons covalentes de transamidation entre les résidus lysine et glutamine situés sur les chaînes α et γ des monomères de fibrine.

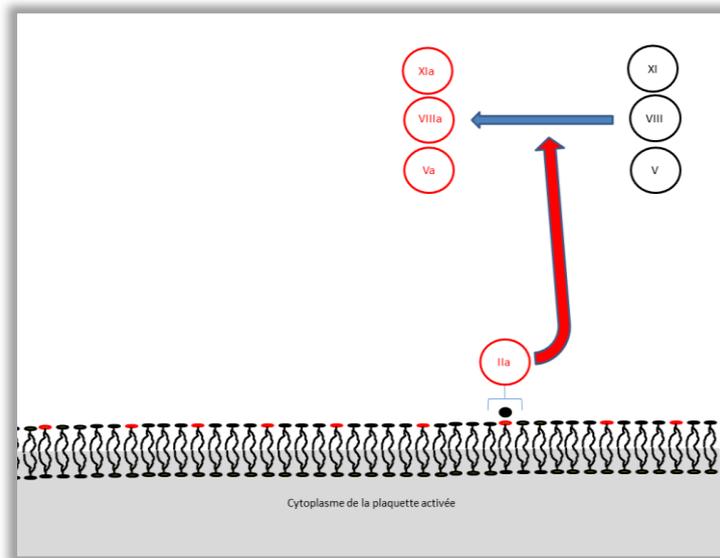


Figure 11 : Activation des facteurs XI, VIII et V par la thrombine

La thrombine auto-amplifie le phénomène de coagulation par activation des facteurs XI, VIII et V en facteurs XI activé (FXIa), VIII activé (FVIIIa) et V activé (FVa) (43–47).

Le FIXa, en présence de FVIIIa, de phospholipides et de calcium, constitue le « complexe ténase » (ou « anti-hémophilique »), et amplifie l'activation du FX en FXa.

Le complexe enzymatique formé par l'association du FVa, du FXa, et leur liaison calcium-dépendante aux phospholipides anioniques constitue le « complexe prothrombinase » ; il est nécessaire à l'amplification de la génération de thrombine.

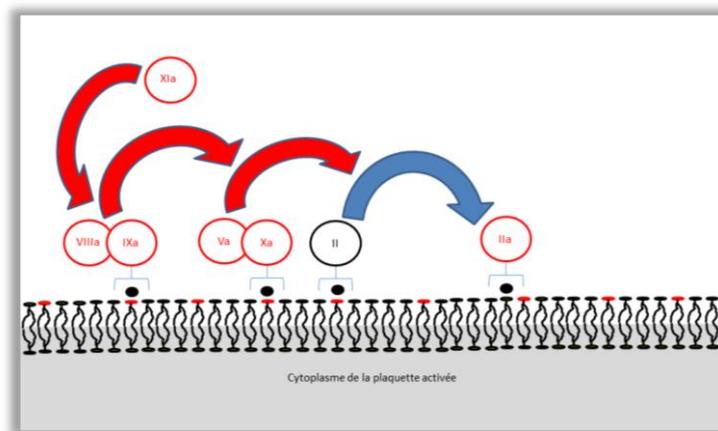


Figure 12 : Complexe ténase, complexe prothrombinase et amplification de génération de thrombine

L'activation des facteurs XI, V et VIII par la thrombine (FIIa) permet sa propre auto-amplification : le facteur XIa (FXIa) active le facteur IX en facteur IX activé (FIXa) ; le FIXa, associé à son cofacteur le facteur VIII activé (FVIIIa) active le facteur X en facteur X activé (FXa). Le FXa, en présence de son cofacteur, le facteur V activé (FVa), active la prothrombine (II) en thrombine (41,46,50).

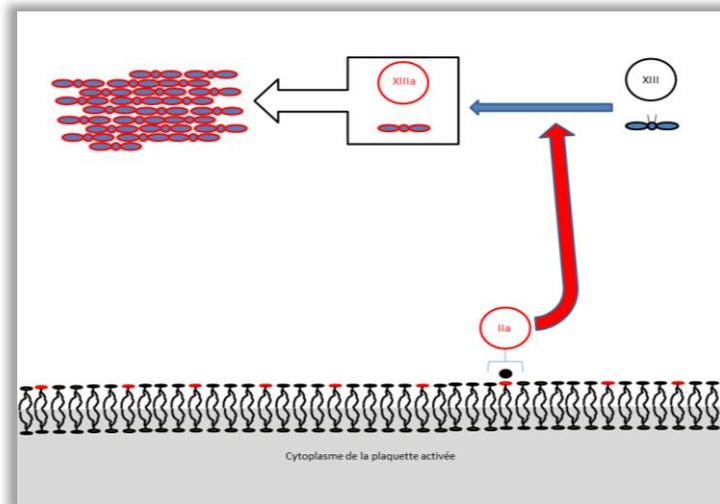


Figure 13 : Formation du thrombus fibrineux solide

La génération de monomères de fibrine est liée à l'action enzymatique de la thrombine (FIIa) sur le fibrinogène. Les monomères de fibrine forment spontanément un polymère soluble grâce à l'établissement de liaisons hydrogène entre les monomères voisins. Le caillot de fibrine est stabilisé par le facteur XIII activé (FXIIIa), issu du facteur XIII inactif, qui réalise des liaisons peptidiques stables entre les monomères (48,49).

3.3. Vision globale de la cascade de la coagulation (Figure 14)

La coagulation est un phénomène physiologique complexe qui fait intervenir une succession d'activations protéiques et de boucles rétroactives. Sa représentation schématique montre habituellement 2 voies d'activation : la voie dite « extrinsèque » et la voie « intrinsèque ».

La voie extrinsèque est initiée par le complexe associant calcium, facteur tissulaire et facteur VII et correspond à la voie d'activation *in vivo*.

La voie intrinsèque est, quant à elle, initiée *in vitro* par l'activation du système contact qui associe prékallitréine, kininogène de haut poids moléculaire (KHPM), facteur XII et facteur XI.

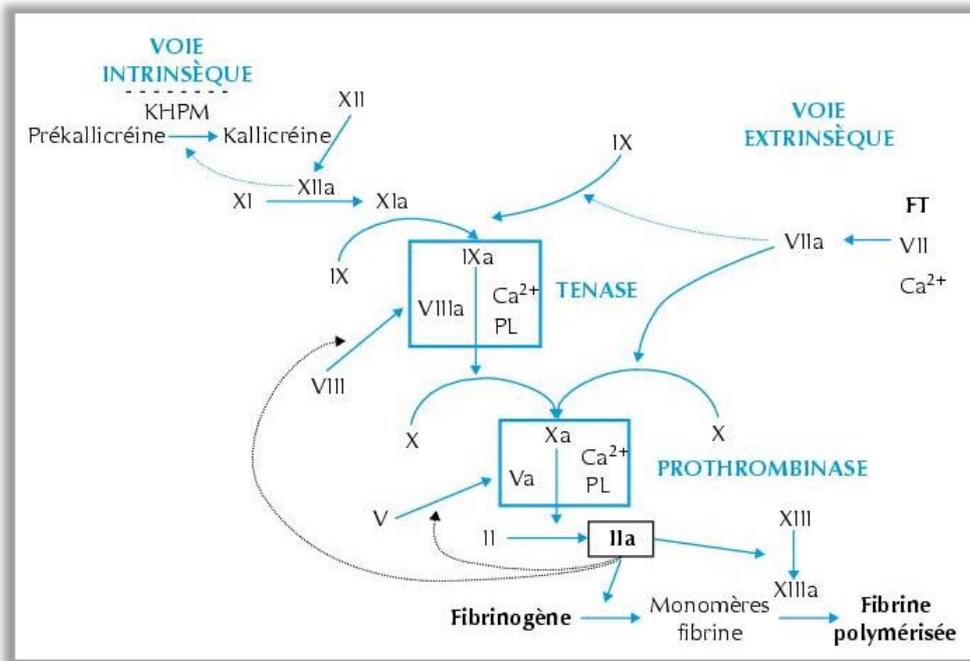


Figure 14 : Schéma simplifié de la cascade de la coagulation (51)

On distingue classiquement *in vitro* 2 voies d'activation de la coagulation. La voie extrinsèque correspond à l'activation physiologique de la coagulation *in vivo*. L'activation de la voie intrinsèque joue un rôle mineur dans l'hémostase physiologique (51).

3.4. Inhibiteurs de la coagulation

La cascade de la coagulation est régulée par des anticoagulants physiologiques, tels que le *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), l'antithrombine (AT), et le système associant protéine C (PC) et protéine S (PS), qui permettent de restreindre le phénomène thrombotique au site de la lésion vasculaire.

Le *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), synthétisé par les plaquettes et les cellules endothéliales, est capable de se lier au FXa. Ce complexe TFPI-FXa va inactiver le complexe FT-FVIIa, ce qui est responsable de l'inhibition du FT (Figure 15) (52,53).

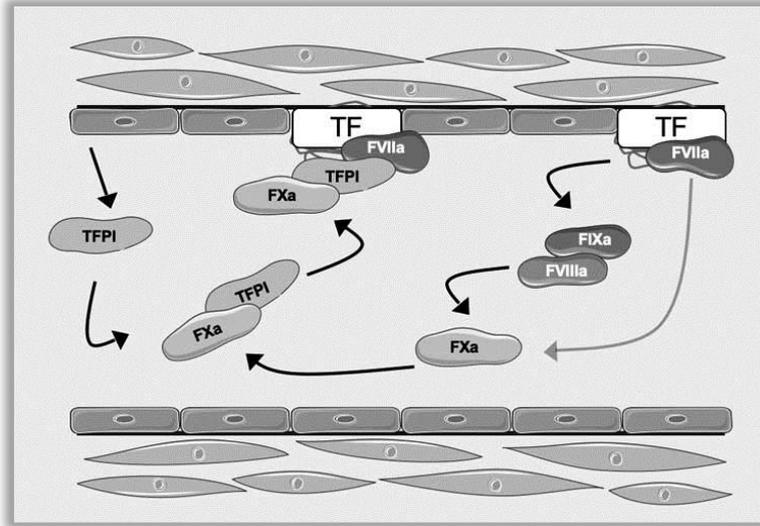


Figure 15 : Représentation schématique de l'inactivation de la coagulation par le *tissue factor pathway inhibitor* (54)

Le facteur VII lié au facteur tissulaire (TF) est rapidement converti sous sa forme active (FVIIa). Le FVIIa se lie au facteur X (FX) et le transforme en FXa. Le *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) module l'interaction du complexe TF-FVIIa. En présence de FXa, il se forme un complexe tétramérique associant TF-FVIIa-TFPI-FXa, qui empêche la cascade de la coagulation en aval (54).

L'AT présente une activité considérablement renforcée par l'héparane sulfate présent à la fois au pôle luminal de la cellule endothéliale et dans le sous-endothélium (Figure 16) (55). Elle inhibe les sérine protéases : son site actif accepte le FIIa, le FXa, et à moindre degré les facteurs FXIa et FIXa (55).

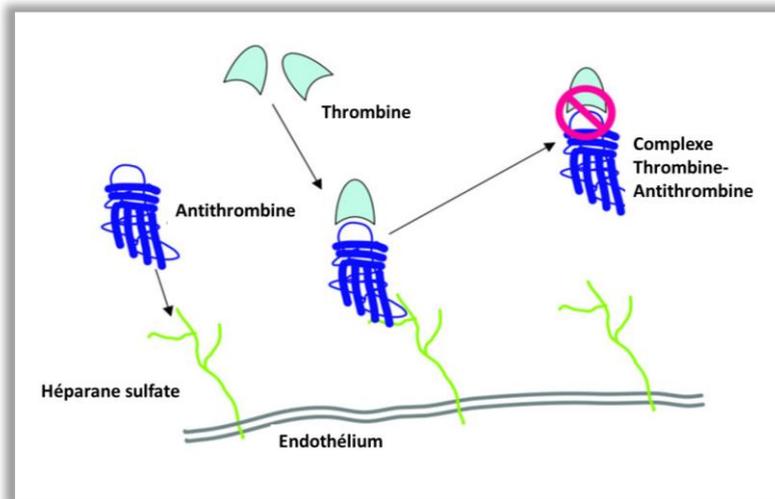


Figure 16 : Inhibition de la thrombine par l'antithrombine (55)

L'affinité et l'activité inhibitrice de l'antithrombine pour la thrombine sont augmentées par la liaison préalable entre l'héparane sulfate exprimé par l'endothélium. Dans les mêmes conditions, l'AT inhibe l'activité des facteurs X activé, XI activé, et IX activé (55).

La thrombine, associée à la thrombomoduline, perd ses fonctions procoagulantes et se transforme en un puissant activateur de la protéine C (PC). La PC activée, associée à son cofacteur la protéine S, protéolyse les facteurs FVa et FVIIIa (Figure 17) (56).

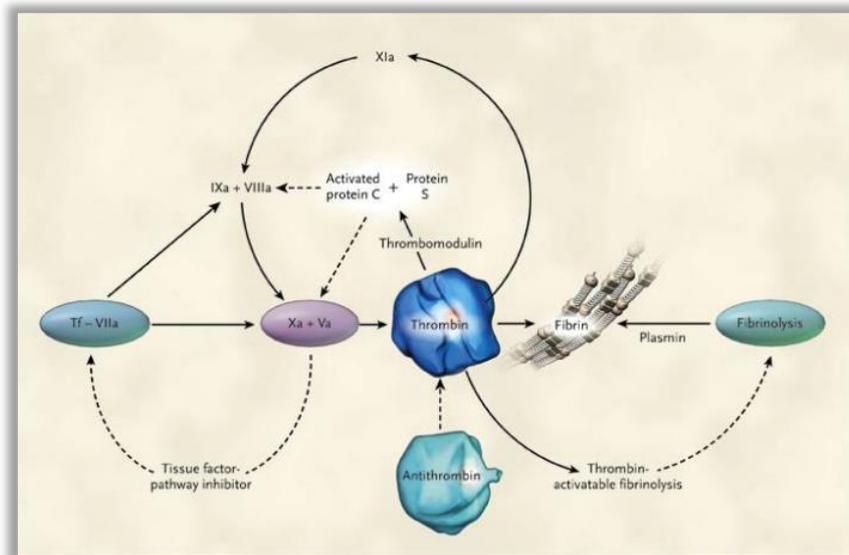


Figure 17 : Rôle de la thrombine (57)

La molécule de thrombine joue en outre un rôle central dans la régulation des mécanismes d'anticoagulation naturelle : la thrombine est ainsi responsable, grâce à son interaction avec la thrombomoduline (thrombomodulin), d'activer le système protéine C activée (activated protein C)-protéine S. Ceci permet de confiner le processus hémostatique au site de lésion vasculaire. De plus, la thrombine active le système fibrinolytique physiologique. La plupart de ces anticoagulants naturels sont dirigés contre la génération ou l'action de la thrombine et incluent l'antithrombine, et le système de la PC. Les lignes pleines indiquent les voies d'activation et les pointillés les voies d'inhibition (57).

4. Fibrinolyse

La fibrinolyse est un phénomène physiologique qui aboutit à la destruction enzymatique du thrombus fibrinoplaquettaire.

4.1. Activation de la fibrinolyse (Figure 18)

4.1.1 Plasmine et plasminogène (8,20,58,59)

Ce processus fait intervenir une enzyme protéolytique, la plasmine, qui correspond à la forme active du plasminogène, de synthèse hépatique. En l'absence de fibrine, le plasminogène circulant est inactif (proenzyme).

Le plasminogène présente une grande affinité pour les caillots de fibrine sur lesquels il s'adsorbe. A leur contact, le plasminogène est activé en plasmine en présence d'activateurs de la fibrinolyse.

La plasmine dégrade alors les polymères de fibrine en produits de dégradation de la fibrine (PDF) qu'on désigne également sous le terme de D-dimères. Notons par ailleurs que la plasmine présente également une activité protéolytique des facteurs de la coagulation V, VIII, XIII et du VWF.

4.1.2 Tissue plasminogen activator (8,20,58,59)

Dès que se forment des traces de fibrine, la cellule endothéliale locale libère du *tissue plasminogen activator* (tPA) parfois en quantité très importante (phénomène favorisé par l'hypoxie, la stase, l'acide ou certaines cytokines). Le tPA, qui a une forte affinité pour la fibrine, active alors le plasminogène en plasmine.

En milieu plasmatique, l'action enzymatique du t-PA sur le plasminogène est négligeable, l'activité du tPA sur le plasminogène étant potentialisée par 200-400 lorsque plasminogène et tPA sont adsorbés à la surface du caillot fibrineux.

4.1.3 Pro-urokinase, urokinase et système contact (60–63)

Trois protéines participent à l'efficacité du système contact dans la fibrinolyse physiologique : le facteur XII, le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et la prékallicréine (PK).

In vivo, le KHPM se lie sur la surface électronégative exprimée au pôle apical de la cellule endothéliale et s'associe à la prékallitréine pour former un complexe non covalent. La prékallitréine est activée par une cystéine protéase de la cellule endothéliale en kallitréine.

La kallitréine permet elle-même l'activation de la pré-urokinase en urokinase (appelée également *urokinase-type plasminogen activator* (uPA)), et le facteur XII en facteur XII activé.

L'uPA et le facteur XII activé sont tous les deux capables d'activer le plasminogène en plasmine.

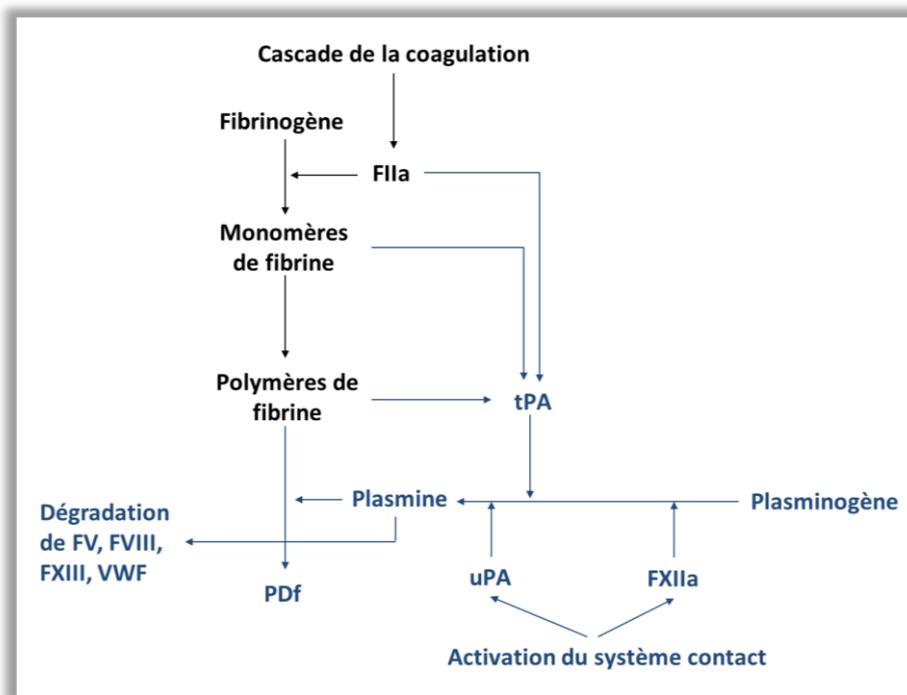


Figure 18 : Activation du système fibrinolytique

La plasmine dégrade les polymères de fibrine en produits de dégradation de la fibrine (PDF). La plasmine dégrade également les facteurs V, VIII, XIII et le facteur de Willebrand (VWF). Le plasminogène peut être activé en plasmine sous l'action du tisse plasminogen activator (tPA), ou de l'urokinase-type plasminogen activator (uPA) ou du facteur XII activé (FXIIa). L'uPA et le facteur XII sont activés par le système contact (58,60).

Par ailleurs, les monocytes activés par différentes cytokines (IL-1, TNF) expriment à leur surface différents récepteurs dont le récepteur à l'urokinase. En fixant l'urokinase, ils participeront à la destruction du caillot de fibrine.

Les cellules endothéliales sont également un support de l'activation du plasminogène, du fait de l'expression de l'annexine II à leur surface membranaire. Un corécepteur pour le tPA, le plasminogène et l'annexine II induit la génération de plasmine à la surface endothéliale.

4.2. Inhibiteurs de la fibrinolyse (Figure 19)

4.2.1 α 2-antiplasmine (64,65)

Lorsque la plasmine est présente en excès, elle passe dans le courant plasmatique où elle est aussitôt neutralisée par des inhibiteurs de plasmine, notamment l' α 2-antiplasmine (α 2-AP), glycoprotéine de synthèse hépatique et dont l'action est immédiate et spécifique. Ceci contribue à localiser le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine.

4.2.2 *Plasminogen activator inhibitor-1* (65–67)

Le *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) est une glycoprotéine, synthétisée par de nombreuses cellules dans le cas d'un syndrome inflammatoire, qui forme des complexes inactifs avec le tPA libre et l'urokinase du fait de leur grande affinité. Le tPA circulant est lié à son inhibiteur (PAI-1) et la pro-urokinase circulante est également peu active.

4.2.3 *Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor* (68,69,65)

Le *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI) est une protéine synthétisée par les hépatocytes, activée par la thrombine, qui ralentit la fibrinolyse en éliminant les sites qui permettent à la fibrine d'être reconnue par le plasminogène. Le TAFI se transforme en carboxypeptidase B sous l'action du complexe thrombine-thrombomoduline. Son activité carboxypeptidasique élimine les sites C-terminaux de la fibrine sur lesquels se lient le tPA et le plasminogène, produisant ainsi un effet inhibiteur sur la fibrinolyse.

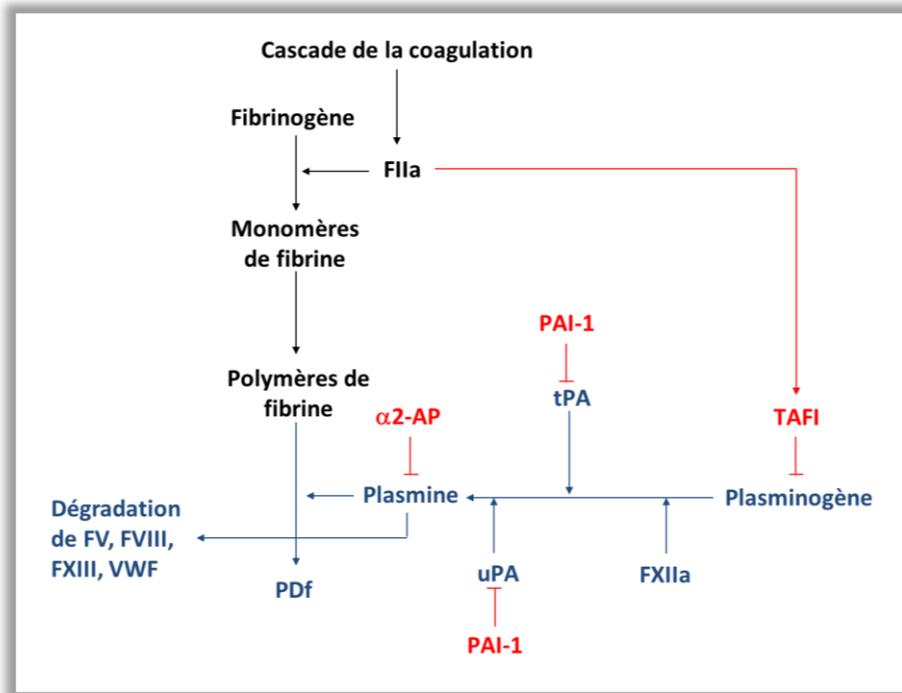


Figure 19 : Inhibiteurs de la fibrinolyse

Il existe plusieurs inhibiteurs de la fibrinolyse. Le plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) forme des complexes inactifs avec l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et l'urokinase (uPA). L' α 2-antiplasmine (α 2-AP) est un inhibiteur immédiat et spécifique de la plasmine libre circulante. Le thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) ralentit la fibrinolyse en détruisant les sites qui permettent à la fibrine de fixer le plasminogène ou la plasmine (70,71).

PARTIE B : Mécanismes d'action des traitements anticoagulants

1. Introduction

Avant l'avènement des nouvelles molécules actives sur la coagulation par voie orale, deux classes thérapeutiques étaient principalement utilisées dans le cadre d'un traitement anticoagulant : les antivitamines K (AVK) par voie orale et les héparines par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'héparine et ses dérivés constituent des molécules majeures dans le traitement et la prévention des événements thrombotiques et thromboemboliques. L'héparine a été découverte en 1916, elle a été utilisée dès les années 1940-1950 comme anticoagulant (3). Elle se caractérise par son action « indirecte » car elle exerce son activité anticoagulante via l'antithrombine, grâce à son motif pentasaccharidique de liaison à cet inhibiteur de la coagulation (3). Ainsi elle potentialise plusieurs centaines de fois le pouvoir inhibiteur physiologique de l'antithrombine vis-à-vis de facteurs activés de la coagulation, parmi lesquels le FXa, et le FIIa, en proportion variable (3).

L'utilisation des héparines est particulièrement intéressante en milieu hospitalier ou en cas d'affections intercurrentes aiguës, dans la mesure où elles présentent une demi-vie relativement courte. L'adaptation posologique est possible pour des doses curatives, par la détermination d'une activité anti-Xa plasmatique. Elles présentent néanmoins plusieurs inconvénients, notamment l'impossibilité d'administration par voie orale et le risque de thrombopénie induite par l'héparine de type 2 (TIH 2).

Les AVK inhibent la synthèse des facteurs vitamine K dépendants. Ils restent encore pour le moment le traitement anticoagulant le plus prescrit en ambulatoire. Ils présentent un intérêt certain du fait d'une administration orale, de demi-vie longue et de la possibilité de les surveiller par l'*International Normalized Ratio* (INR). Il a été montré que, dans la majorité des indications, un traitement d'intensité modérée (avec un objectif d'INR compris entre 2 et 3) était suffisant.

En réalité, le temps passé en zone cible est souvent insuffisant, comme en témoigne le travail réalisé, au pôle de Gériatrie du CHU de Strasbourg, où, sur plus de 1 000 INR évalués, seuls à peine près de 35% étaient en zone cible (72).

Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), en France, les AVK sont la première classe pharmacologique de médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves et représentent la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux (12,3%) soit environ 17 000 hospitalisations par an (73).

C'est dans ce contexte que les laboratoires pharmaceutiques ont développé, il y a plusieurs années déjà, de nouveaux anticoagulants administrés par voie orale. Le concept général est de s'affranchir des contraintes de surveillance biologique (INR) tout en proposant une action

pharmacologique plus stable permettant un dosage fixe et en limitant les interactions médicamenteuses et alimentaires.

2. Antagonistes de la vitamine K

2.1. Synthèse physiologique des protéines vitamine K dépendants (74–78)

A l'état physiologique, la vitamine K intervient dans le cadre de la maturation post-transcriptionnelle de la synthèse hépatique de quatre facteurs de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X, et de deux inhibiteurs de la coagulation, la protéine C et la protéine S.

La γ -glutamyl-carboxylation des résidus acides glutamiques appartenant au domaine « Gla » de ces protéines vitamine K dépendants est une étape essentielle à leur fonctionnalité : l'acquisition du groupement carboxylique permet leur liaison aux phospholipides anioniques des membranes cellulaires (cellules endothéliales et plaquettes), en présence des ions calcium.

Cette carboxylation nécessite la présence de vitamine K sous forme réduite en tant que cofacteur de la réaction enzymatique. Afin de régénérer le pool de cofacteur, la vitamine K est régénérée sous forme réduite par l'action d'une réductase nommée *vitamine K epoxide reductase complexe subunit 1* (VKORC1).

2.2. Mécanisme d'action des antagonistes de la vitamine K (76,79–83)

Les AVK fixent de façon compétitive le site actif de VKORC1 hépatique.

Cette inhibition enzymatique aboutit à une diminution de la forme réduite de la vitamine K. Ceci est responsable d'une diminution de la γ -carboxylation hépatique des facteurs vitamine K dépendants et de la sécrétion plasmatique de facteurs hypo ou agammacarboxylés inactifs. Ces molécules dénommés PIVKA (*Protein Induced By Vitamin K Antagonist*) ne peuvent en effet pas se lier aux phospholipides anioniques membranaires plaquettaires ou endothéliales (Figure 20).

Le patient se trouve alors dans un état d'hypocoagulabilité.

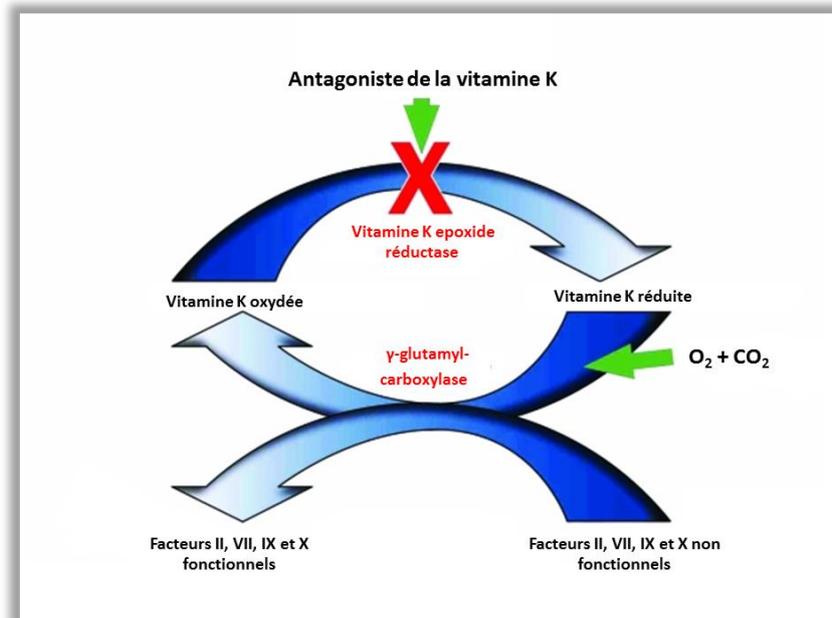


Figure 1 : γ -carboxylation hépatique des facteurs vitamine K dépendants (80)

La coagulation nécessite la circulation plasmatique de facteurs vitamine K dépendants sous forme fonctionnelle. Ceci est rendu possible grâce à la présence de la forme réduite de la vitamine K (vitamine K [H₂]) en tant que cofacteur de la γ -glutamyl-carboxylase. La γ -glutamyl-carboxylase associée à la vitamine K réduite convertit les facteurs non fonctionnels II, VII, IX, et X en forme fonctionnelle. La vitamine K réduite est oxydée pendant cette réaction enzymatique. Pour conserver de la vitamine K réduite fonctionnelle, une enzyme nommée vitamine K époxide réductase convertit la vitamine K oxydée sous sa forme réduite. Les antagonistes de la vitamine K inhibe la vitamine K époxide réductase, entraînant un défaut de vitamine K réduite disponible, ce qui diminue la formation des facteurs II, VII, IX et X sous forme fonctionnelle. Ceci entraîne une inhibition de la coagulation.

CO₂ : dioxyde de carbone ; O₂ : oxygène ;

2.3. Données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (79,80,84–88)

On distingue classiquement deux familles chimiques d'antagonistes de la vitamine K (AVK).

- les dérivés coumariniques : deux dénominations internationales communes sont disponibles en France :
 - la warfarine (Coumadine®) : sa demi-vie est longue, de l'ordre de 35 à 45 heures et son action anticoagulante persiste 3 jours après l'arrêt du traitement.
 - l'acénocoumarol (Sintrom®, Minisintrom®) : ce médicament présente une demi-vie courte, de l'ordre de 8 heures ; son activité anticoagulante persiste 2 à 4 jours après la dernière prise.

- les dérivés de l'indane-dione : un seul médicament est disponible, la fluindione (Previscan®). Il présente une demi-vie longue (31 heures), et une durée d'action d'environ 3-4 jours après arrêt du traitement.

Le Tableau 2 rappelle les principales caractéristiques de ces molécules.

Tableau 2 : Antivitamines K commercialisés en France: demi-vie et durée d'action en fonction des molécules disponibles (79)

Médicaments		Demi-vie	Durée d'action
DCI	Spécialités		
Warfarine	Coumadine®	35-45 heures	3 jours
Acénocoumarol	Sintrom® et Minisintrom®	8 heures	2-4 jours
Fluindione	Previscan®	31 heures	3-4 jours

DCI : Dénomination Commune Internationale ;

Les AVK à demi-vie longue (fluindione, warfarine) sont préférés en pratique clinique, car ils permettent une anticoagulation plus stable et plus prolongée, avec une seule prise quotidienne. Il convient de rappeler que la warfarine demeure le seul traitement AVK validé dans les études internationales dans la fibrillation atriale (FA). En France, pour des raisons historiques, c'est la fluindione (Previscan®) qui demeure la molécule la plus prescrite (88).

Les AVK ont une absorption intestinale complète, et se fixent à 98% aux protéines plasmatiques. La fraction libre est la seule active (84).

Les AVK sont métabolisés par le foie. Dans le cas des dérivés coumariniques, des variants génétiques codant le cytochrome P450 2C9 (*CYP2C9*), l'une des enzymes responsables de la transformation de la molécule en forme inactive, contribuent à la variabilité de la réponse aux anticoagulants entre individus (85). Leur métabolisme est essentiellement hépatique, les métabolites sont éliminés dans les urines et les selles (81,84).

Les polymorphismes de *CYP2C9*, impliqués dans le métabolisme des dérivés coumariniques et surtout ceux de *VKORC1*, cible des AVK, permettent d'expliquer 30 à 50% de la variabilité inter-individuelle de la dose à l'équilibre des patients traités par AVK (86).

L'état d'anticoagulation sous AVK est fonction de leur vitesse de synthèse. Il existe donc un temps de latence entre la première administration de l'AVK et l'obtention d'un état anticoagulant efficient. La vitesse d'action sur les facteurs est fonction de leur demi-vie plasmatique d'élimination.

Pour chacun d'eux, on estime que le plateau d'équilibre est observé après 4-5 demi-vies : entre un jour pour le facteur VII dont la demi-vie est d'environ 6 heures, à une semaine pour le facteur II dont la demi-vie est approximativement de 80 heures (84).

Il existe cependant une variabilité inter-individuelle liée notamment :

- aux interactions médicamenteuses ;
- aux polymorphismes génétiques, à la fois du gène *CYP2C9* impliqués dans le métabolisme des dérivés coumariniques et de ceux codant *VKORC1*. Ces polymorphismes génétiques expliquent 30 à 50% de la variabilité inter-individuelle de la dose à l'équilibre des patients traités par AVK (85).

Contrairement à la warfarine, qui est l'AVK de référence dans tous les essais internationaux, la fluindione (Previscan®), indane-dione à demi-vie longue (30 heures), n'a fait l'objet que de rares études et n'est utilisée qu'en France (87). Son métabolisme hépatique n'est pas connu précisément (87).

3. Traitement par héparine et ses dérivés

3.1. Héparine non fractionnée (20,29,87,89,90)

3.1.1 Structure chimique

L'héparine non fractionnée (HNF) est un polysaccharide sulfaté naturel présent dans les mastocytes et extrait industriellement de l'intestin de porc. L'HNF est constituée d'un enchaînement linéaire et hétérogène de chaînes mucopolysaccharidiques, diversement sulfatées. Les chaînes d'héparine sont caractérisées par une forte densité de charge, la présence de régions à forte densité anionique, une flexibilité conformationnelle, ce qui explique leur liaison facile à de nombreux constituants biologiques présents dans le plasma et les tissus. Le poids moléculaire (PM) des chaînes d'héparine varie de 2 000 à 30 000 Daltons (Da) avec un pic de distribution maximum compris entre 12 000 et 15 000 Da.

Une structure pentasaccharidique distribuée au hasard sur les chaînes d'héparine a été identifiée par fractionnement successif, puis synthétisée. Grâce à cette structure, l'héparine se lie à l'antithrombine, ce qui permet l'action de ses effets anticoagulants. Dans les préparations d'héparines utilisées en thérapeutique, seulement 30 à 40% des chaînes polysaccharidiques portent la séquence pentasaccharidique.

3.1.2 Mécanisme d'action

Par l'intermédiaire de la séquence pentasaccharidique, l'héparine se lie à un domaine spécifique de l'antithrombine, modifie sa conformation et accélère d'environ 1 000 fois la vitesse d'inactivation des enzymes générées au cours de la cascade de la coagulation. Les cibles de l'AT sont principalement les facteurs IIa et Xa et, à moindre degré, les facteurs IXa et XIa. Par convention, et compte tenu de la présence d'une proportion importante de longues chaînes, l'HNF est considérée comme présentant un rapport anti-Xa/anti-IIa égal à 1 (87).

Dans la réaction d'inactivation des sérines protéases, l'antithrombine apparaît comme un substrat pour l'enzyme. Il se forme un complexe enzyme-inhibiteur. Puis l'héparine se détache pour catalyser une nouvelle interaction enzyme-antithrombine.

3.1.3 Données pharmacologiques et pharmacodynamiques

Deux types d'HNF sont utilisés (87) :

- l'héparinate de sodium (Héparine Choay®) dont l'administration se fait par voie intraveineuse continue à la seringue électrique. Sa demi-vie plasmatique est dose-dépendante et de l'ordre de 60 à 120 minutes chez le sujet sain.
- l'héparine calcique (Calciparine®) administrée par voie sous-cutanée, toutes les 8 ou 12 heures. Après injection d'une dose efficace, la solution concentrée d'héparine calcique diffuse lentement dans la circulation sanguine et l'activité de l'héparine apparaît après un délai de l'ordre de 30 à 60 minutes. Elle atteint un taux maximum entre 120 et 150 minutes et disparaît après une durée de 8-14 heures selon les sujets (89). La demi-vie apparente est de 4 heures environ (89).

Une partie des molécules d'héparine administrée est neutralisée par de nombreux facteurs (facteur 4 plaquettaire, protéines sanguines dont le fibrinogène, système réticulo-endothélial) et éliminée par captation cellulaire. Le surplus est éliminé par les reins. Aux doses normales d'utilisation, les reins n'interviennent pas dans l'élimination de l'héparine. La partie restante subit une dilution dont la valeur varie suivant le volume plasmatique et en particulier l'hématocrite et s'associe au cofacteur de l'héparine (antithrombine).

3.2. Héparines de bas poids moléculaires (29,87,89–91)

3.2.1 Structure chimique

Les dérivés hépariniques dits de bas poids moléculaires (HBPM) sont obtenus par dépolymérisation chimique ou enzymatique de l'HNF, avec des procédés différents selon les fabricants, dont résultent des préparations contenant un mélange de chaînes de longueur variable (PM moyen inférieur à 8 000 Da) selon les molécules : enoxaparine (Lovenox®), dalteparine (Fragmine®), nadroparine (Fraxiparine®, Fraxodi®), tinzaparine (Innohep®) (89). En fonction des préparations, il existe une proportion différente de chaînes dites « courtes » (PM inférieur à 5 400 Da) et de chaînes dites « longues » (PM supérieur à 5 400 Da), ce qui explique des propriétés pharmacocinétiques propres à chaque spécialité. En particulier, les chaînes longues sont éliminées à la fois par le rein et le système des phagocytes mononucléés, tandis que les chaînes courtes sont exclusivement éliminées par voie rénale.

3.2.2 Mécanisme d'action

De la même manière que l'HNF, les HBPM interagissent avec les antithrombines disponibles dans le plasma grâce à leur séquence pentasaccharidique. La modification de conformation de l'antithrombine permet l'activation de ses propriétés anticoagulantes. Cette fois-ci, du fait de la taille des HBPM, la principale cible de l'AT est le FXa : l'inhibition de la thrombine nécessite en effet une longueur minimale de chaîne d'héparine (5 400 Da) alors que l'inhibition du FXa peut s'exercer quelle que soit la longueur de la chaîne.

Par comparaison aux HNF, les HBPM ont donc toutes une activité anti-Xa supérieure à l'activité anti-IIa (rapport anti-Xa/anti-IIa supérieur à 1,5), mais selon la proportion de longues chaînes (variable en fonction des spécialités disponibles), le rapport varie de 1,8 à 3,6.

3.2.3 Données pharmacologiques et pharmacodynamiques

Après injection sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100%. L'activité plasmatique maximale est observée entre la troisième et la quatrième heure. La demi-vie de l'activité anti-Xa est de l'ordre de 3-6 heures (89). Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les HBPM.

L'élimination s'effectue principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée.

3.3. Autres dérivés hépariniques

3.3.1 Fondaparinux sodique (87,92–95)

Le fondaparinux (Arixtra®) est un inhibiteur sélectif et exclusif du FXa qui a obtenu son AMM en 2004. Il s'agit d'un petit polysaccharide (pentasaccharide) de masse moléculaire de 1 728 Da, obtenu par synthèse chimique, dérivé de la portion de l'héparine se liant à l'antithrombine.

Il mime le pentasaccharide naturel, support de l'activité antithrombotique des dérivés hépariniques. Son élimination est exclusivement rénale. Sa demi-vie est relativement longue (14-20 heures environ) par comparaison aux HNF et HBPM.

Il s'administre sous forme injectable par voie sous-cutanée en une seule injection par jour. Sa biodisponibilité est proche de 100%.

Aucune surveillance biologique n'est actuellement préconisée et aucun schéma d'adaptation posologique n'est recommandé en fonction des résultats du bilan d'hémostase.

3.3.2 Danaparoïde sodique (2,3,87,96)

Commercialisé sous le nom d'Orgaran® depuis plus de 15 ans, ce médicament constitué de sulfate d'héparane est un héparinoïde de faible masse moléculaire (environ 6 000 Da).

Le danaparoïde sodique a une activité principalement d'inhibition du FXa ; le rapport activité anti-Xa/anti-IIa est de 22.

Ses indications sont limitées ; il est utilisé dans le traitement prophylactique :

- de la maladie thrombo-embolique en chirurgie oncologique et orthopédique ;
- des manifestations thrombo-emboliques chez les patients atteints de TIH 2 aiguë sans complications thrombo-emboliques; ou chez les patients ayant des antécédents documentés de TIH 2 et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale.

Il est également indiqué dans le traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez les patients :

- atteints de TIH 2 aiguë ;
- ou ayant des antécédents documentés de TIH 2 et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

L'administration est réalisée par injection sous-cutanée ou intraveineuse. La biodisponibilité plasmatique est proche de 100% et le pic d'activité est atteint 2-5 heures après l'administration.

Les demi-vies d'élimination liées à l'activité anti-Xa et à l'effet inhibiteur de la génération de thrombine sont respectivement de 25 heures et 7 heures environ et sont indépendantes de la dose aussi bien après administration sous-cutanée qu'intraveineuse.

Le produit est éliminé principalement par voie rénale.

4. Inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur X activé par voie parentérale

4.1. Généralités

À côté des inhibiteurs indirects de la thrombine comme les héparines ou le danaparoïde sodique, une place croissante est occupée par la classe des inhibiteurs directs de la thrombine qui bloquent la génération de fibrine et tous les effets amplificateurs de la thrombine sur les plaquettes ou la cascade de la coagulation (activation des facteurs V, VIII, XI et XIII). Ils sont capables d'inhiber spécifiquement la thrombine libre et liée au caillot en pénétrant au sein des mailles de fibrine à la différence des complexes des inhibiteurs indirects avec l'AT de plus grande taille. La stérilisation du thrombus et le contrôle de sa croissance seraient ainsi mieux assurés (97). Deux molécules sont actuellement disponibles par voie parentérale, dans des indications très limitées.

4.2. Bivalirudine (98–102)

La bivalirudine (Angiox®) est un inhibiteur direct, réversible et spécifique de la thrombine. Il s'agit d'un polypeptide synthétique constitué de 20 acides aminés. Cette molécule présente la particularité de présenter une liaison bivalente à la thrombine. En effet, elle se fixe à deux régions distinctes de la thrombine : l'une est localisée au niveau du site catalytique et l'autre au niveau du site de liaison du fibrinogène (aussi appelé « exosite 1 »). Le complexe formé inhibe l'activité de la thrombine en cas d'activation de la coagulation.

Des protéases circulantes (dont la thrombine elle-même) clivent lentement la bivalirudine en ses acides aminés constitutifs, ce qui permet à la thrombine de retrouver sa fonction catalytique. Environ 20% de la bivalirudine est excrétée dans les urines sous forme inchangée. La bivalirudine est donc contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère et la vitesse de perfusion doit être réduite en cas d'insuffisance rénale modérée.

Son administration se fait uniquement par perfusion intraveineuse. Sa demi-vie est courte, estimée à 25 ± 12 minutes.

Il a obtenu l'AMM respectivement le 20 septembre 2004 et le 10 janvier 2008 dans deux indications :

- l'anticoagulation des patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP) ;
- le traitement des patients atteints de certains syndromes coronaires aigus (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage ST) et devant bénéficier d'une

intervention urgente ou précoce. Il doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel.

A noter que la durée d'utilisation est courte durant l'ICP et dans les suites immédiates de cette procédure.

4.3. Argatroban (103–108)

L'argatroban (Arganova®) est un dérivé synthétique de la L-arginine de petit poids moléculaire, qui présente une action d'inhibition spécifique, réversible et directe de la thrombine, par fixation compétitive de son site actif.

Les taux d'argatroban et l'effet anticoagulant atteignent généralement l'état d'équilibre dans les 1 à 3 heures après le début de la perfusion. Après l'arrêt de la perfusion, la concentration plasmatique de la molécule diminue rapidement. La demi-vie terminale d'élimination varie de 39 à 51 minutes chez des sujets sains.

Son élimination est principalement fécale, par excrétion biliaire.

L'argatroban a obtenu l'AMM européen le 21 juin 2011 en tant qu'alternative au danaparoïde sodique chez le patient atteint d'une TIH 2 aiguë ou présentant un antécédent de TIH 2, et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. Son métabolisme hépatique est intéressant en cas d'insuffisance rénale : l'argatroban est donc privilégié au danaparoïde sodique en cas de perturbation de la fonction rénale. Sa demi-vie d'élimination, courte, est également intéressante en cas d'hémorragie et dans un contexte chirurgical.

5. Anticoagulants oraux directs

5.1. Dabigatran etexilate

5.1.1 Structure chimique

Le dabigatran etexilate (Pradaxa®) est commercialisé en France par le laboratoire Boehringer Ingelheim International GmbH depuis le 15 décembre 2008 (109). Il s'agit d'une molécule non peptidique de petite taille (poids moléculaire de 627,75 Da) et d'origine synthétique (Figure 21) (110).

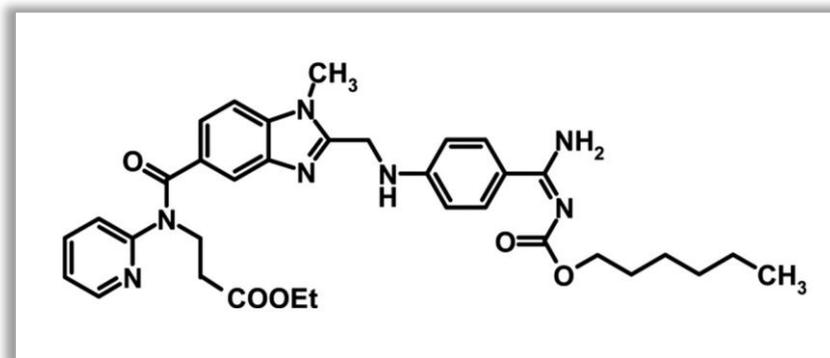


Figure 21 : Représentation chimique du dabigatran etexilate (111)

Le Pradaxa® associe une molécule de dabigatran etexilate, et un sel, le méthanesulfonate (ou mésylate). La formule chimique est la suivante : $C_{35}H_{45}N_7O_8$. Le dabigatran etexilate constitue la prodrogue du dabigatran (110).

Après absorption digestive, le dabigatran etexilate est métabolisé en dabigatran (principe actif *in vivo*) (Figure 22) (112,113). Son poids moléculaire est alors de 471,5 Da (110).

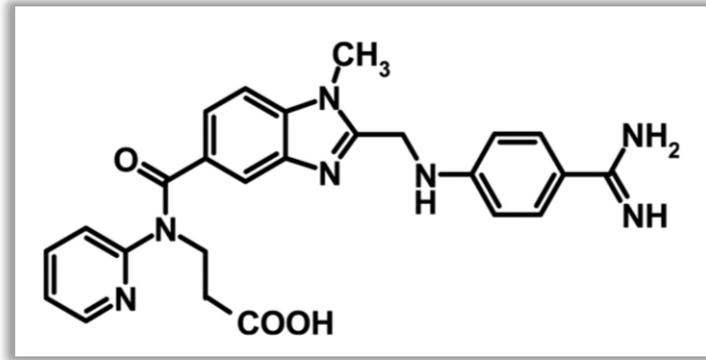


Figure 22 : Représentation chimique du dabigatran (principe actif) (111)

Le dabigatran est obtenu après absorption intestinale et hydrolyse par une estérase du dabigatran etexilate ingéré par voie orale. Sa formule est la suivante : $C_{25}H_{25}N_7O_3$ (110).

5.1.2 Mécanisme d'action

Le dabigatran inhibe directement, de manière indépendante de la présence d'antithrombine, et spécifiquement le site actif de la thrombine (Figure 23). Il appartient donc à la classe thérapeutique des *direct thrombin inhibitors* (DTI) (57).

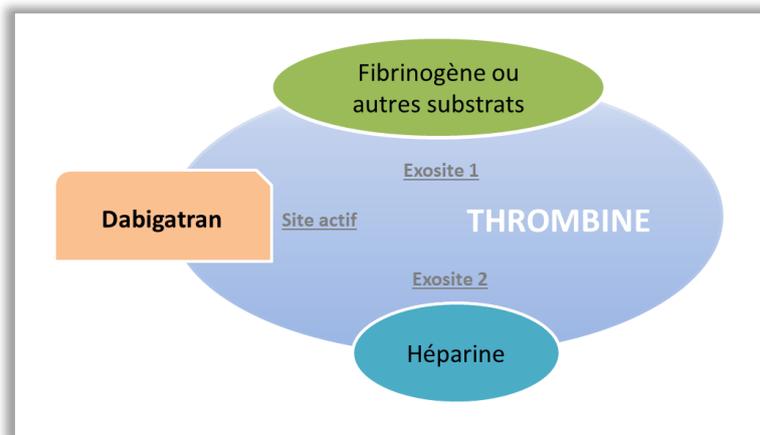


Figure 23 : Représentation schématique des 3 sites d'interaction de la thrombine avec ses inhibiteurs et ses substrats (114)

La thrombine présente 3 domaines de liaison : un site actif et deux exosites. L'exosite 1, situé à proximité du site actif, accueille le fibrinogène. L'exosite 2 est le domaine de fixation à l'héparine. Le dabigatran est capable d'inhiber la thrombine via une fixation compétitive, directe et spécifique de son site actif. En l'absence d'inhibiteurs, la thrombine active l'agrégation plaquettaire, le fibrinogène en fibrine, et les facteurs V, VIII, XI et XIII (114–117).

Contrairement au complexe thrombine-héparine qui agit uniquement sur la thrombine libre, le dabigatran est capable de fixer et inhiber à la fois la thrombine libre et la thrombine liée au caillot de fibrine (Figure 24) (57,118–121). En l'absence d'héparine, le niveau d'inactivation de la thrombine par l'antithrombine est relativement faible, mais après modification conformationnelle induite par l'héparine, l'antithrombine lie de manière irréversible et inhibe le site actif de la thrombine. De plus,

l'activité anticoagulante de l'héparine a pour origine sa capacité à générer un complexe ternaire héparine-thrombine-antithrombine.

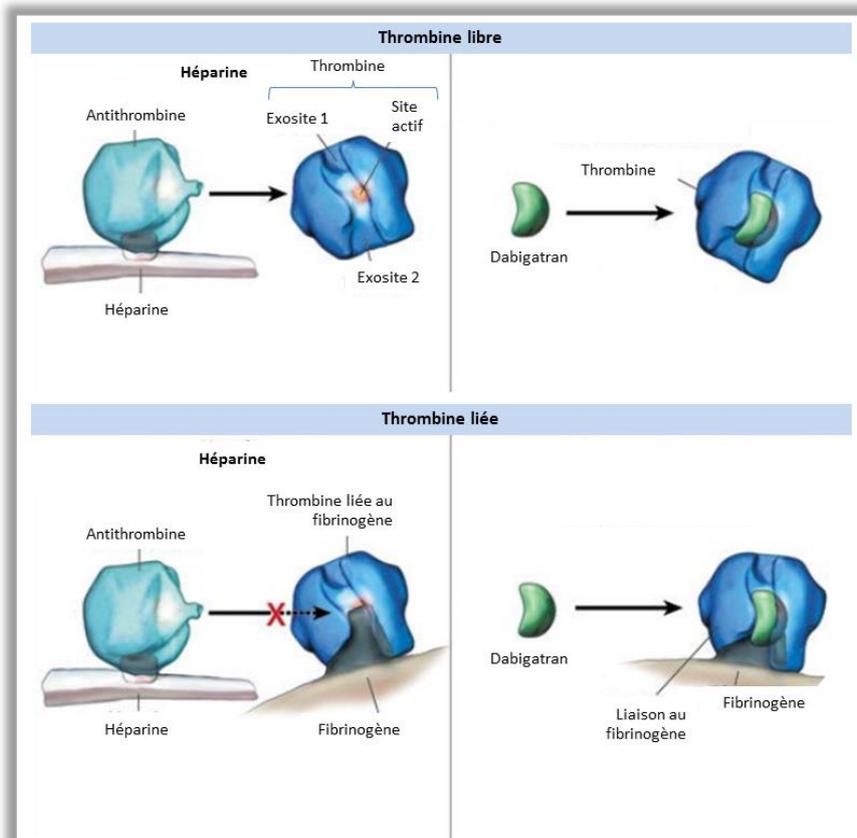


Figure 24 : Mécanismes d'action du dabigatran comparé à celui des héparines (57)

La thrombine présente 3 domaines de liaison : un site actif et deux exosites. L'exosite 1, situé à proximité du site actif, accueille le fibrinogène. L'exosite 2 est le domaine de fixation à l'héparine. L'antithrombine et le dabigatran présentent une affinité pour le site actif. La thrombine libre peut être inhibée par la formation d'un complexe ternaire antithrombine-héparine-thrombine ou par la fixation directe du dabigatran sur le site actif. La thrombine liée au caillot est « protégée » de l'inhibition médiée par le complexe antithrombine-héparine. Au contraire, le dabigatran, du fait de sa petite taille et de son mécanisme d'action, est capable de se fixer et d'inhiber le site actif de la thrombine liée au caillot de fibrine (comme c'est le cas dans le cas de la formation d'un caillot *in vivo*) (57).

L'inhibition directe de la thrombine est réalisée par l'interaction ionique entre l'acide aminé aspartate « Asp 189 » situé sur le site actif de la thrombine et un groupe fonctionnel fortement basique du dabigatran (122).

L'inhibition compétitive et réversible de la thrombine réalisée par le dabigatran est secondaire à sa fixation sur un seul site de la thrombine. Le dabigatran est par conséquent qualifié de DTI « univalent » (ou monovalent) (57). L'inhibition de l'activité de la thrombine diminue la formation de synthèse, réduit la génération de thrombine et pourrait limiter l'agrégation plaquettaire (123,124).

Une concentration critique de thrombine est nécessaire pour une propagation optimale du phénomène hémostatique. Elle joue un rôle clé dans la voie commune de la coagulation et constitue l'enzyme principale nécessaire à la formation du thrombus (Figure 25), ce qui en fait une cible de choix dans le cadre d'une thérapeutique antithrombotique (125).

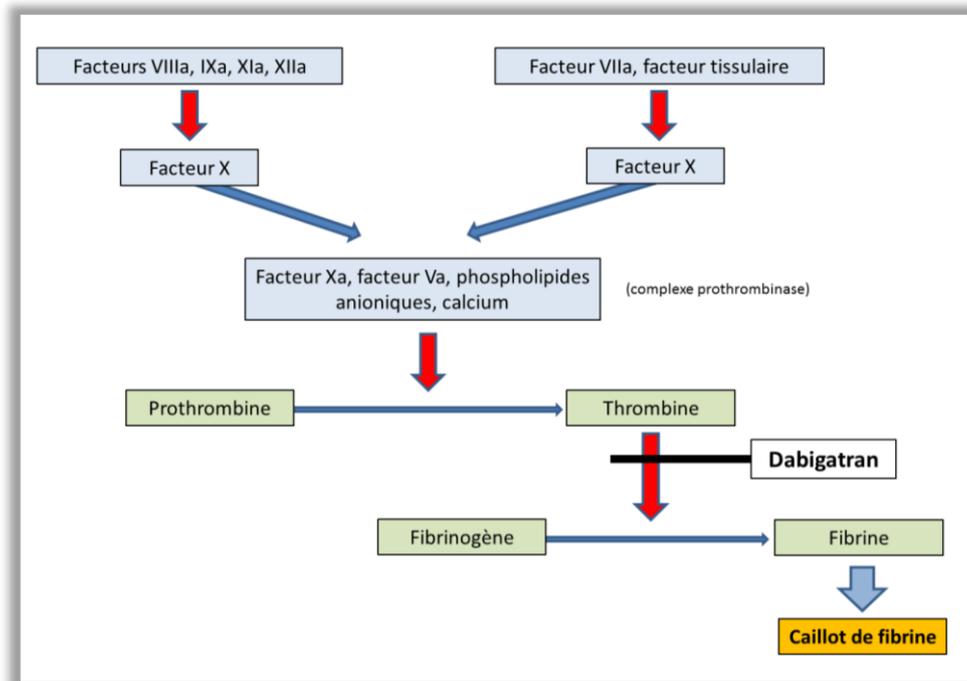


Figure 25 : Schéma simplifié de la cascade de la coagulation montrant l'action du dabigatran (114)

Le complexe facteur VII activé (facteur VIIa)/facteur tissulaire active le facteur X en facteur X activé (FXa). Le facteur Xa se lie au facteur V activé (FVa) à la surface membranaires par une liaison calcium-dépendant aux phospholipides anioniques exposés. Ce complexe facteur Xa/facteur Va/phospholipides anioniques/calcium est désigné sous le terme de complexe prothrombinase. La thrombine est l'enzyme finale de la voie commune de la coagulation, nécessaire à la polymérisation de la fibrine. Elle constitue ainsi une cible intéressante dans la thérapeutique antithrombotique. Le dabigatran inhibe de manière directe et spécifique son activité.

5.1.3 Données pharmacologiques et pharmacodynamiques

5.1.3.a. Absorption

L'administration du dabigatran etexilate se fait par voie orale. Sa biodisponibilité est de seulement 6-7% (112,126,127) ; elle augmente de manière proportionnelle avec des posologies plus importantes (126). Son aire sous la courbe augmente également de manière linéaire avec la posologie (126). La concentration maximale est obtenue en 1,5 à 3 heures après l'ingestion du médicament (112,126).

Après absorption digestive, la prodrogue est rapidement hydrolysée par des estérases non spécifiques et ubiquitaires dans le plasma ou dans le foie en dabigatran actif (126). Il n'y a pas d'enzyme spécifique, telle que le cytochrome P450, nécessaire dans la conversion de la prodrogue dabigatran etexilate (128).

Néanmoins, on note que la P-glycoprotéine (Pgp) exprimée entre autres au pôle apical des entérocytes joue un rôle essentiel dans la concentration anticoagulante de dabigatran. Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire de 170 kDa constituée de deux polypeptides semblables fonctionnant comme une pompe ATP-dépendante (129,130). Au niveau du tractus digestif, elle diminue l'absorption des médicaments pris par voie orale puisqu'elle excrète dans la lumière intestinale certains principes actifs présents dans la circulation générale (Figure 26) (129,130), dont le dabigatran etexilate (Figure 27) (131).

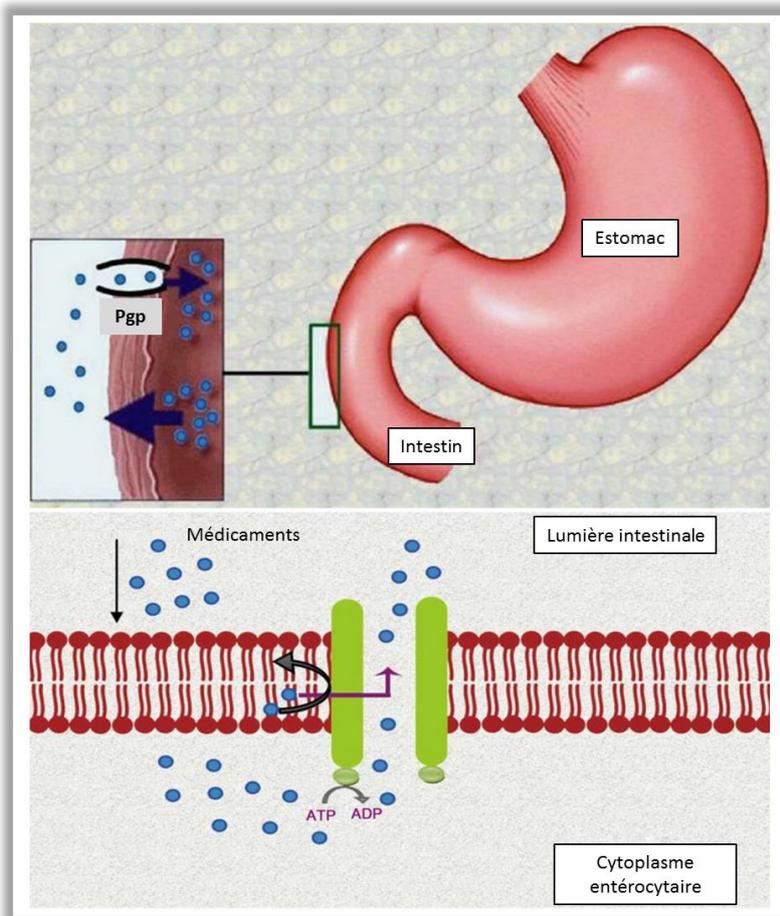


Figure 26 : Efflux des médicaments par la P-glycoprotéine entérocytaire (d'après (132))

La P-glycoprotéine (Pgp) est exprimée au pôle apical des entérocytes. Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire adénosine triphosphate (ATP)-dépendante, responsable d'une diminution de l'absorption des médicaments (132).

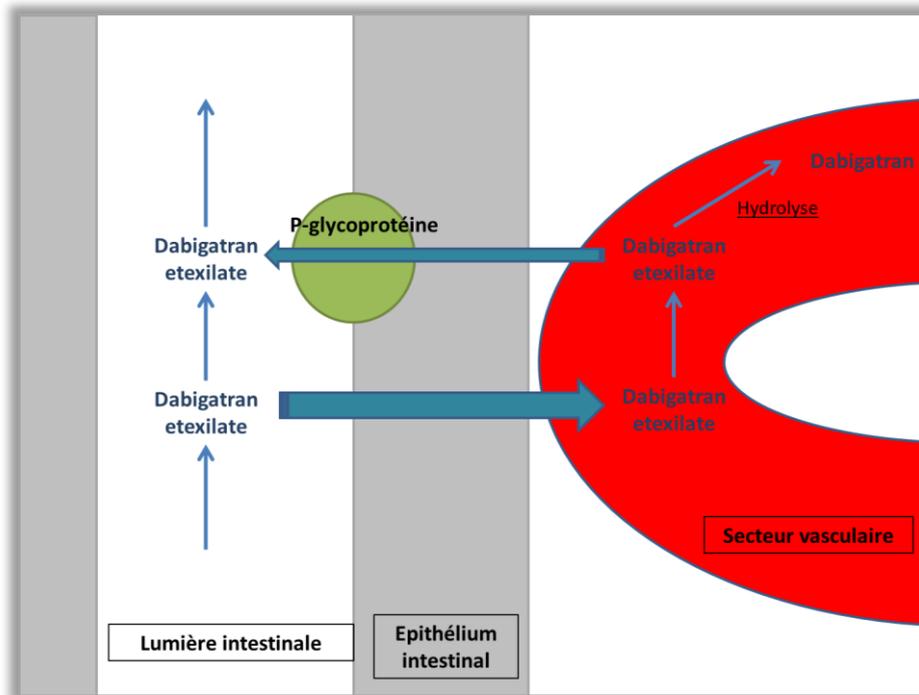


Figure 27 : Dabigatran etexilate: un substrat de la P-glycoprotéine (d'après (131))

Grâce à l'énergie induite en présence d'adénosine triphosphate, la Pgp entérocytaire est responsable d'un transport actif du dabigatran etexilate vers la lumière intestinale. Du fait de sa faible biodisponibilité orale, le dabigatran etexilate est particulièrement sensible aux variations d'activité de la Pgp intestinale. Une fois absorbée dans le secteur vasculaire, le dabigatran etexilate peut être hydrolysée par les estérases plasmatiques en principe actif (dabigatran). Celui-ci ne constitue plus un substrat pour le récepteur Pgp (131).

Certains médicaments inhibent la Pgp (notamment le kétaconazole, le vérapamil, l'amiodarone, la quinidine), d'autres augmentent son activité (la rifampicine par exemple), ce qui peut avoir pour effet de potentialiser ou au contraire de diminuer l'effet anticoagulant du dabigatran (131,133).

5.1.3.b. Demi-vie plasmatique et élimination

Chez le sujet sain, sa demi-vie plasmatique est de 7 à 9 heures après une prise unique, et de 14 à 17 heures après prise du médicament sur plusieurs jours successifs et n'est pas concentration-dépendante. La concentration plasmatique maximale est obtenue 2 à 4 heures après la prise (126,127).

La demi-vie du dabigatran s'allonge avec le degré d'insuffisance rénale pour atteindre 27-28 heures en moyenne chez l'insuffisant rénal sévère (134), avec de larges écarts entre les valeurs extrêmes témoignant d'une importante variabilité pharmacocinétique inter-individuelle.

Son élimination est principalement rénale (jusqu'à 80%) sous forme inchangée et active (126,127). Une altération de la fonction rénale peut se compliquer d'une augmentation des taux

plasmatiques. Le débit de filtration glomérulaire rénal mesuré par la clairance de la créatinine (ClCr) d'après le calcul de Cockcroft et Gault ($ClCr = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times k / \text{créatininémie}]$ avec $k = 1,04$ pour les femmes et $k = 1,23$ pour les hommes) doit être vérifié avant l'introduction de cet anticoagulant. En effet, une ClCr inférieure 30 millilitres par minute (mL/min) contre-indique la prescription de dabigatran ; pour une ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min, le dabigatran peut être prescrit à condition d'être associé à une surveillance étroite de la fonction rénale (135).

Le reste du dabigatran est conjugué avec de l'acide glucuronique pour former des acylglucuronides, qui sont excrétés de manière prédominante dans la bile avec une faible quantité dans les urines. Ces composés sont pharmacologiquement actifs et présentent les mêmes propriétés que le dabigatran non conjugué (127).

5.1.4 Indications

Le dabigatran a fait l'objet de plusieurs études qui sont rappelées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Principales études concernant le dabigatran (136–139)

Indications	Etude	Résultats	Risque hémorragique
Fibrillation auriculaire	RE-LY (136)	Posologie à 150 mg supérieure à la warfarine dans la prévention des AVC et ES (1,11% vs 1,69%) ; Posologie à 110 mg non inférieure à la warfarine (1,11% vs 1,69%) ;	Risque similaire pour une posologie de 150 mg avec la warfarine (3,11% vs 3,36%) ; Diminution significative du risque de saignement pour une posologie de 110 mg (2,71% vs 3,36%) ; Plus de saignement gastro-intestinal avec une posologie de 150 mg comparée avec la warfarine ; Moins de saignements intracrâniens pour les 2 posologies comparées à la warfarine ;
Traitement et prévention de la TVP et de l'EP	RE-COVER (138) RE-MEDY (139) RE-SONATE (139)	Posologie de 15 mg non inférieure à la warfarine dans la prévention des TVP (2,4% vs 2,1%) ; Extension d'utilisation : non inférieure à la warfarine (1.8% vs 1.3%) et meilleure que le placebo (0,4% vs 5,6%) ;	Pas de différence significative dans la survenue des saignements majeurs entre dabigatran et warfarine ; Diminution significative du risque de saignement global par comparaison à la warfarine ; Diminution significative du risque de saignement global par comparaison à la warfarine (0,9% vs 1,8%) ; Plus de saignements par comparaison au placebo (0,3% vs 0%) ;
AVC : accident vasculaire cérébral ; EP : embolie pulmonaire ; ES : embolie systémique ; FA : fibrillation auriculaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; vs : <i>versus</i> ;			

En France, le dabigatran etexilate a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans deux indications (110,135) :

- la prévention primaire de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) : après chirurgie orthopédique programmée de la hanche ou du genou ;
- la prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) dans la fibrillation atriale (FA) non valvulaire associée à au moins un des éléments suivants : antécédent d'AVC transitoire ou constitué, antécédent d'ES, fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 40%, insuffisance cardiaque symptomatique, classe supérieure ou égale à 2 d'après la classification New-York Heart Association (NYHA), un âge supérieur ou égal à 75 ans, un âge supérieur à 65 ans associé à un diabète ou une coronaropathie ou une hypertension artérielle (HTA).

5.1.5 Schémas thérapeutiques

Les posologies administrées sont fonction du motif du traitement anticoagulant et d'éventuels facteurs de risque d'accumulation plasmatique du dabigatran (Tableau 4).

Tableau 4 : Posologie du dabigatran etexilate en fonction des indications thérapeutiques (140)

Indications	Posologie
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire associée à au moins un facteur de risque ;	Une gélule de 150 mg deux fois par jour (matin et soir) ; Pour les patients \geq 80 ans ou avec insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min) : une gélule de 110 mg deux fois par jour (matin et soir) ;
Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou ;	Deux gélules de 110 mg en une seule prise ; Pour les patients $>$ 75 ans ou avec insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min) : deux gélules de 75 mg en une seule prise ;

5.2. Rivaroxaban

5.2.1 Structure chimique

Le rivaroxaban (Xarelto®) est commercialisé par le laboratoire pharmaceutique Bayer Pharma AG depuis le 6 mai 2009 en France (141). Il s'agit d'une molécule non peptidique, de petite taille (poids moléculaire de 456 Da) et d'origine synthétique (Figure 28) (142).

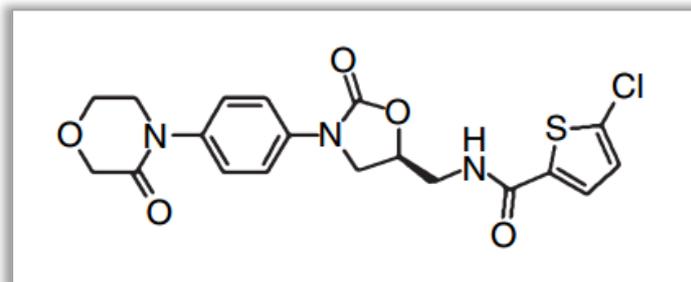


Figure 28 : Structure chimique du rivaroxaban (143)

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

5.2.2 Mode d'action

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

Le rivaroxaban est un inhibiteur puissant, rapide, direct et spécifique du facteur Xa (FXa) libre ou lié au sein du complexe prothrombinase (FXa lié aux phospholipides anioniques par une liaison calcium-dépendante et associé à son facteur V activé) (143,144). Il présente une très forte affinité pour le subsite S1 du FXa (145).

Situé en amont de la thrombine, à la convergence des voies d'activation intrinsèque et extrinsèque, le FXa est le principal facteur d'amplification de la coagulation : une seule molécule de FXa déclenche la formation d'environ 1 000 molécules de thrombine (143,146). Le FXa est une cible d'autant plus séduisante que son rôle est essentiellement limité à la cascade de coagulation : ses seules fonctions connues sont de promouvoir la coagulation et l'inflammation. Ainsi, cibler directement le FXa permet d'inhiber la génération de la thrombine tout en préservant l'activité de la faible quantité de thrombine circulante (Figure 29).

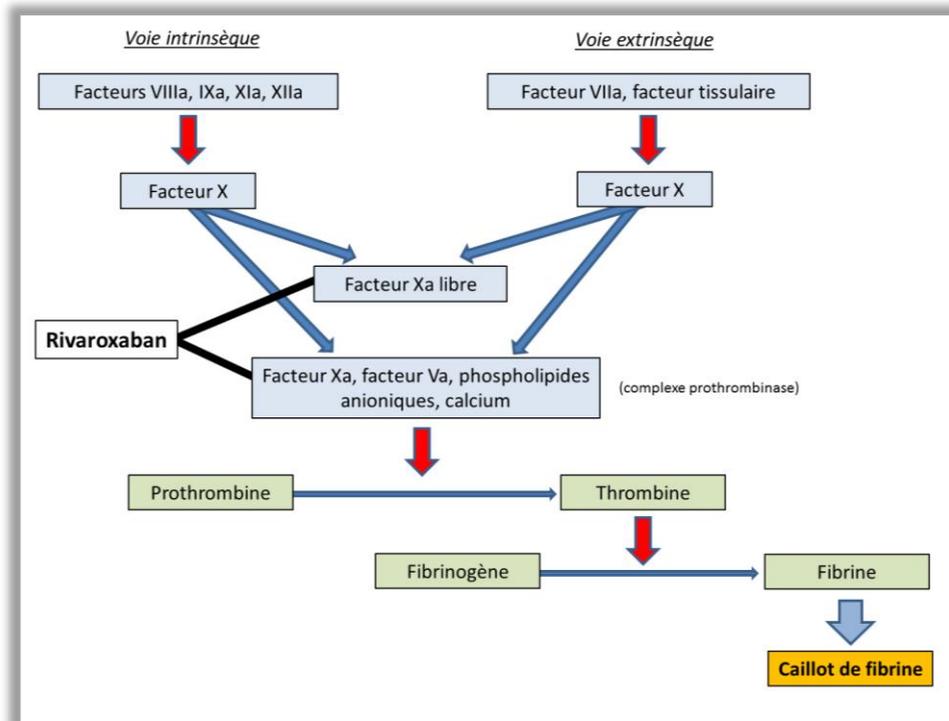


Figure 29 : Rôle du facteur X activé dans la cascade de la coagulation et lieu d'action du rivaroxaban (d'après (147))

Le complexe facteur VII activé (FVIIa)/facteur tissulaire active le facteur X en facteur X activé (FXa). Le facteur Xa se lie au facteur V activé (FVa) à la surface membranaires par une liaison calcium-dépendant aux phospholipides anioniques exposés. Ce complexe facteur Xa/facteur Va/phospholipides anioniques/calcium est désigné sous le terme de complexe prothrombinase. Ce complexe prothrombinase amplifie la génération de thrombine. Le facteur X activé (FXa) est l'enzyme clé de convergence des voies extrinsèque et intrinsèque de la coagulation, indispensable à la génération d'une concentration critique de thrombine. Le rivaroxaban inhibe de manière directe et spécifique l'activité procoagulante du FXa qu'il soit libre ou au sein du complexe prothrombinase (148,149).

Son petit poids moléculaire (436 Da) lui permet une interaction inhibitrice efficace et complète du FXa sur la génération de thrombine (par comparaison aux antithrombotiques indirects de plus grande taille) (Figure 30).

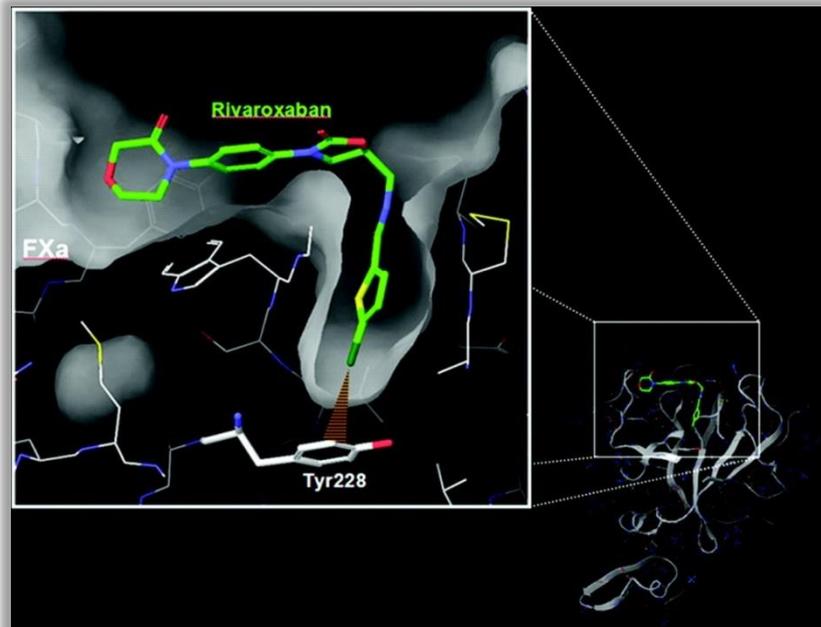


Figure 30 : Interaction entre le rivaroxaban et la tyrosine 228 exposée au niveau du site actif du facteur X activé (147)

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

5.2.3 Caractéristiques pharmacodynamiques

5.2.3.a. Absorption

Administré par voie orale, le rivaroxaban présente une biodisponibilité de 80-100% (150,151). Les études réalisées chez des individus sains montrent que le rivaroxaban est rapidement absorbé par la barrière intestinale avec un maximum d'inhibition du FXa survenant 2 à 4 heures (150,152,153) après l'administration (quel que soit l'âge, le sexe ou le poids).

Le pic des concentrations de rivaroxaban est atteint après 2 heures suivant l'administration quelle que soit la dose (Figure 31) (150).

Comme le dabigatran etexilate, le rivaroxaban est également un substrat pour la P-glycoprotéine. C'est ainsi que le kétoconazole ou le ritonavir peuvent augmenter significativement les concentrations plasmatiques de rivaroxaban et conduire à un risque hémorragique accru. À l'inverse, la rifampicine peut amener à des concentrations de rivaroxaban diminuées (142,150,154).

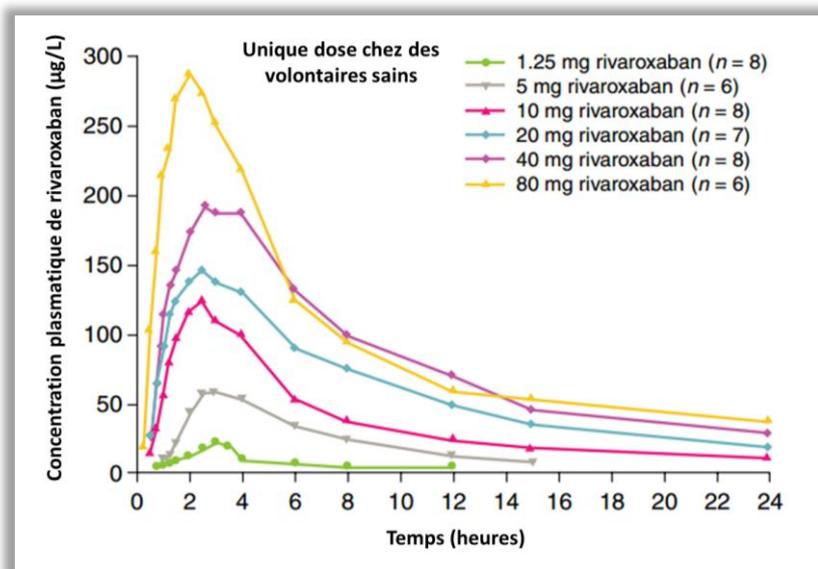


Figure 31 : Profil pharmacocinétique de la concentration plasmatique de rivaroxaban après une prise unique de différentes posologies (150)

Le pic des concentrations de rivaroxaban est atteint après 2 heures suivant l'ingestion du médicament quel que soit la dose administrée (1,25 mg à 80 mg).

L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique circulante de rivaroxaban est plus importante chez les sujets sains des 2 sexes lorsqu'ils ont un âge supérieur à 75 ans comparé aux individus plus jeunes. Cependant, la concentration maximale de principe actif n'est pas affectée (155,156).

5.2.3.b. Demi-vie plasmatique et élimination

La demi-vie de l'effet biologique varie en fonction de l'âge des individus : en moyenne, elle est de 7 à 11 heures chez les sujets jeunes sains sans accumulation significative après prises multiples (150,152,157–159), et jusqu'à 11-13 heures chez les patients âgés sains (160).

Il est métabolisé pour les deux tiers au niveau du foie, son métabolisme passant par les isoformes 3A4 (CYP3A4) et 3A5 du cytochrome P450 (150). Son élimination est rénale pour les deux tiers du médicament (la moitié sous forme inchangée, l'autre moitié sous forme inactive). Le reste de la molécule est éliminé par voie hépatique sous forme de métabolites inactifs (Figure 32) (150).

Les principales interactions médicamenteuses mises en évidence sont celles entre le rivaroxaban et des médicaments qui sont à la fois inhibiteurs de la Pgp et inhibiteurs de la CYP3A4 (kétoconazole, ritonavir, érythromycine, clarithromycine) (142,161,162).

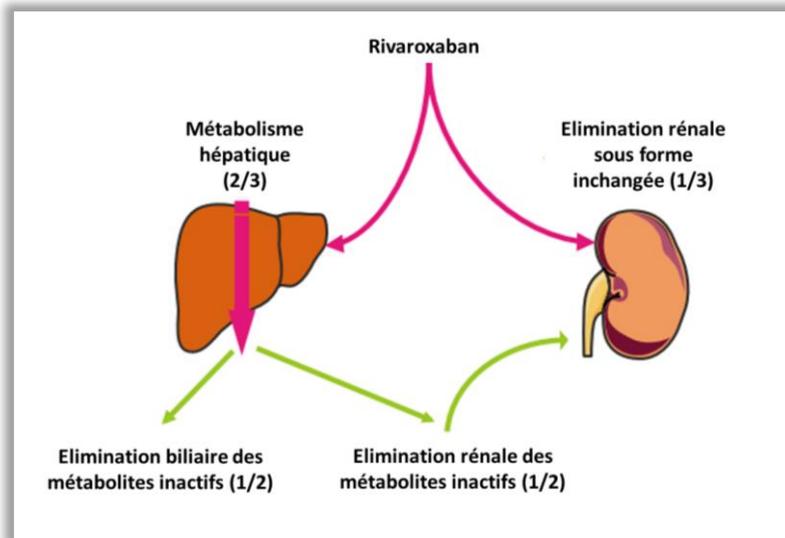


Figure 32 : Voies d'élimination du rivaroxaban (d'après (163))

Il est métabolisé pour les deux tiers au niveau du foie, son métabolisme passant par les isoformes 3A4 et 3A5 du cytochrome P450 (150). Son élimination est rénale pour les deux tiers du médicament (la moitié sous forme inchangée, l'autre moitié sous forme inactivée par la voie hépatique). Le reste de la molécule est éliminé par voie hépatique sous forme de métabolites inactifs (150).

5.2.4 Indications

Les principales études ayant abouti à l'AMM du rivaroxaban sont rappelées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Principales études concernant le rivaroxaban (137,164–166)

Indications	Etude	Résultats	Risque hémorragique
FA	ROCKET AF (164)	Non inférieur à la warfarine dans la survenue d'AVC et d'ES (1,7% vs 2,2%);	Survenue d'épisodes hémorragiques similaire pour le rivaroxaban et la warfarine (14,9% vs 14,5%); Significativement moins d'hémorragies intracrâniennes qu'avec la warfarine (0,5% vs 0,7%);
Traitement et prévention de la TVP et de l'EP	EINSTEIN-DVT (165)	Non inférieur à la warfarine pour le traitement de la TVP (2,1% vs 3,0%) et de l'EP (2,1% vs 1,8%);	Survenue d'épisodes hémorragiques similaire à la warfarine dans le traitement de la TVP, et moins fréquente que la warfarine dans le traitement de l'EP;
	EINSTEIN-PE (165)		
	EINSTEIN-Extension (165)	Supérieur au placebo (1,3% vs 7,1%);	Plus de saignements avec le rivaroxaban qu'avec le placebo (6% vs 1,2%);
AVC : accident vasculaire cérébral ; EP : embolie pulmonaire ; ES : embolie systémique ; FA : fibrillation auriculaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; vs : <i>versus</i> ;			

Le rivaroxaban a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe par l'European Medicine Agency (EMA) et aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) dans quatre indications (167,168) :

- prévention primaire de la MTEV après chirurgie orthopédique programmée de la hanche ou du genou ;
- prévention des AVC et des ES chez le patient atteint de FA non valvulaire associée à au moins un des éléments suivants : insuffisance cardiaque congestive, HTA, âge supérieur à 75 ans, diabète, antécédent d'AVC transitoire ou constitué ;
- prévention de l'embolie pulmonaire (EP) et de la thrombose veineuse profonde (TVP) ;
- traitement de la TVP.

5.2.5 Schémas thérapeutiques

Les posologies administrées sont fonctions du motif du traitement anticoagulant et d'éventuels facteurs de risque d'accumulation plasmatique du dabigatran (Tableau 6).

Tableau 6 : Posologie du rivaroxaban en fonction des indications thérapeutiques (169)

Indications	Posologie
<p>Prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque</p>	<p>20 mg en 1 seule prise par jour ; 15 mg en 1 seule prise par jour pour les patients avec insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min) ;</p>
<p>Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte</p>	<p>15 mg 2 fois par jour pendant les 3 premières semaines puis : 20 mg en une seule prise par jour, ou 15 mg en une seule prise par jour pour les patients avec insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min) ;</p>
<p>Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou</p>	<p>10 mg en 1 seule prise par jour ;</p>

5.3. Apixaban

L'apixaban (Eliquis®) est commercialisé par Pfizer depuis le 6 juillet 2012 en France (170). Son poids moléculaire est de 460 Da (142). Cette molécule est dérivée du razaxaban (une aminobenzisoxazole qui lie le site actif du FXa avec une grande affinité) (171).

Cette petite molécule agit sur l'hémostase par inhibition de manière spécifique et réversible le site actif du FXa libre et lié au caillot de fibrine (172).

Sa biodisponibilité orale est supérieure à 50% (173). Le poids extrême de certains patients peut entraîner des fluctuations de sa biodisponibilité.

Le pic plasmatique est obtenu en 3 heures, sa demi-vie est de l'ordre de 12 heures (174).

Ce médicament est absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Comme le dabigatran et le rivaroxaban, l'apixaban est un substrat de la Pgp : les associations médicamenteuses modifiant l'activité de la Pgp doivent donc être prises en considération avant toute prescription de ce médicament (175).

Son métabolisme est principalement réalisé dans le foie par le cytochrome CYP3A4 et par des mécanismes indépendants. Il est éliminé à la fois par le rein et dans les selles (176). Il n'y a pas d'accumulation de la forme active du médicament en cas d'insuffisance rénale (176).

En France, ce médicament a obtenu l'AMM dans deux indications :

- la prévention de la MTEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (177) ;
- la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge supérieur à 75 ans ; HTA ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classification NYHA supérieure ou égale à 2) (178).

PARTIE C : Surveillance biologique d'un traitement anticoagulant

1. Introduction

Avant l'instauration d'un traitement anticoagulant à dose préventive ou curative, le bilan biologique prélevé comprend idéalement un hémogramme, une étude de la coagulation de base (TCA, TP) à la recherche d'une anomalie (hypovitaminose K, insuffisance hépatique ou présence d'un anticoagulant lupique), ainsi qu'une détermination de la créatininémie afin d'évaluer la clairance de la créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault, en l'absence de déshydratation aiguë (87). Le suivi du traitement en lui-même est variable en fonction de l'anticoagulant utilisé.

Depuis de nombreuses années, l'*International Normalized Ratio* (INR), calculé à partir du temps de Quick (TQ) du patient, et le temps de céphaline activée (TCA) sont utilisés comme *gold standards* dans le cadre de la surveillance des anticoagulants traditionnels que sont respectivement les AVK (179) et les HNF (180). En effet, en ce qui concerne les AVK, ils se caractérisent par une réponse pharmacodynamique et pharmacocinétique individuelle variable, en particulier du fait de certaines interactions médicamenteuses ou alimentaires et d'une modification de leur métabolisme en cas de comorbidités associées.

Une anticoagulation par AVK nécessite donc une surveillance biologique afin d'adapter les posologies (181,182). De la même manière, les HNF présentent une activité biologique et pharmacocinétique variable, nécessitant une évaluation biologique de l'hémostase par le TCA ou par l'activité anti-Xa de l'HNF (181). En cas de résultats particulièrement anormaux du TCA, de l'INR, ou du dosage de l'activité anti-Xa de l'HNF, le bilan peut être complété par d'autres examens biologiques : le temps de thrombine (TT), le dosage du fibrinogène et le dosage des facteurs II, V et X.

Les HBPM et le fondaparinux ont un effet anticoagulant plus prédictif que les HNF. Ils sont tous deux administrés à dose fixe sans besoin de monitoring, excepté pour certains patients traités par HBPM tels que les femmes enceintes, les patients obèses, les enfants ou les patients atteints d'une insuffisance rénale (183–185). Dans ce cas, c'est l'activité anti-Xa de l'HBPM qui est préconisée.

L'argatroban, inhibiteur direct de la thrombine, nécessite habituellement une surveillance du TCA (186,187).

En ce qui concerne la bivalirudine, l'anticoagulation thérapeutique peut être surveillée par l'*activated clotting time* (ACT) : il s'agit d'un examen d'hémostase délocalisé qui consiste en un temps de coagulation sur sang total, avec le plus souvent l'utilisation de céliste comme activateur. Cette analyse est particulièrement recommandée dans le cas où le patient présente une insuffisance rénale (98,100,188).

Les AOD actuellement commercialisés (dabigatran etexilate, rivaroxaban et apixaban) ont été développés avec pour objectif une meilleure efficacité, une meilleure tolérance, une meilleure maniabilité par rapport aux AVK, un moindre coût si possible, et surtout l'absence de recours à des tests biologiques d'hémostase et à des adaptations posologiques (189–191).

Une évaluation de l'hémostase biologique pour certains patients traités par AOD est pourtant recommandée par certains auteurs dans certaines situations (152) : saignement aigu, geste invasif à réaliser en urgence, traumatisme, symptômes neurologiques, doute concernant la compliance thérapeutique du patient (survenue d'un épisode thrombotique malgré l'anticoagulation par exemple), poids extrême, insuffisance rénale modérée ou apparition d'une insuffisance rénale aiguë, insuffisance hépato-cellulaire modérée (192–194). Ainsi, des tests standardisés déterminant l'activité spécifique des AOD ont été développés : activité anti-IIa pour le dabigatran, et activité anti-Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban.

2. Temps de Quick, taux de prothrombine et *International Rationalized Ratio*

2.1. Technique (7,8,20,23,195)

Le temps de Quick (TQ) est le temps de coagulation d'un plasma citraté, recalcifié en présence d'un inhibiteur d'héparine, et mis en présence d'un excès de facteur tissulaire et de phospholipides procoagulants (Figure 33). Le réactif de laboratoire correspondant est appelé « thromboplastine calcique ». Les thromboplastines commerciales sont le plus souvent extraites de tissus cérébraux animaux.

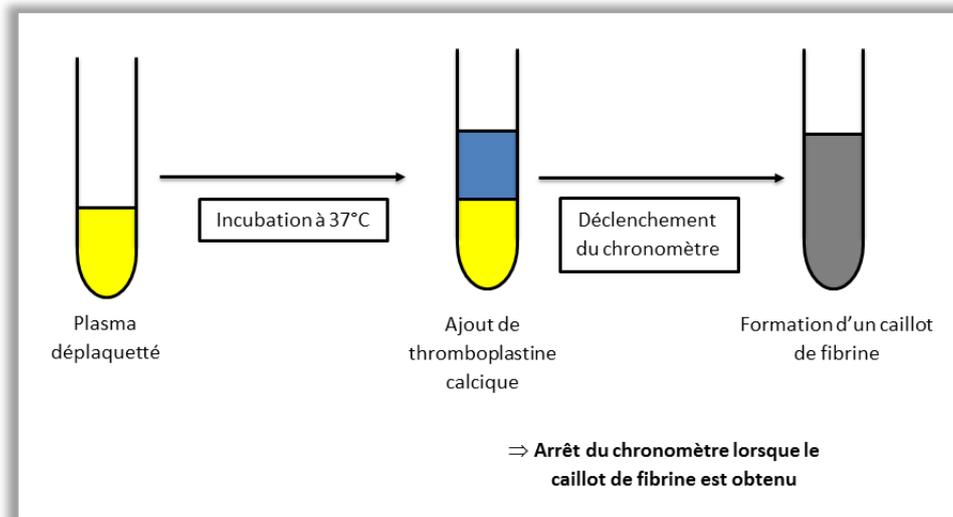


Figure 33 : Détermination du temps de Quick

Le plasma citraté est préalablement incubé à 37°C avant ajout de thromboplastine calcique. Le TQ mesuré correspond au temps de coagulation du plasma à 37°C mis en présence de thromboplastine calcique (7,23,196).

Dans ce test, le facteur tissulaire est présent en excès dans le réactif. De ce fait, l'activation du facteur X par le VII-VIIa est directe et ne met pas en jeu les facteurs VIII et IX. Le TQ est donc sensible au déficit des seuls facteurs VII, X, V, II et du fibrinogène. Il explore ainsi la voie extrinsèque (ou exogène) de la coagulation (Figure 34).

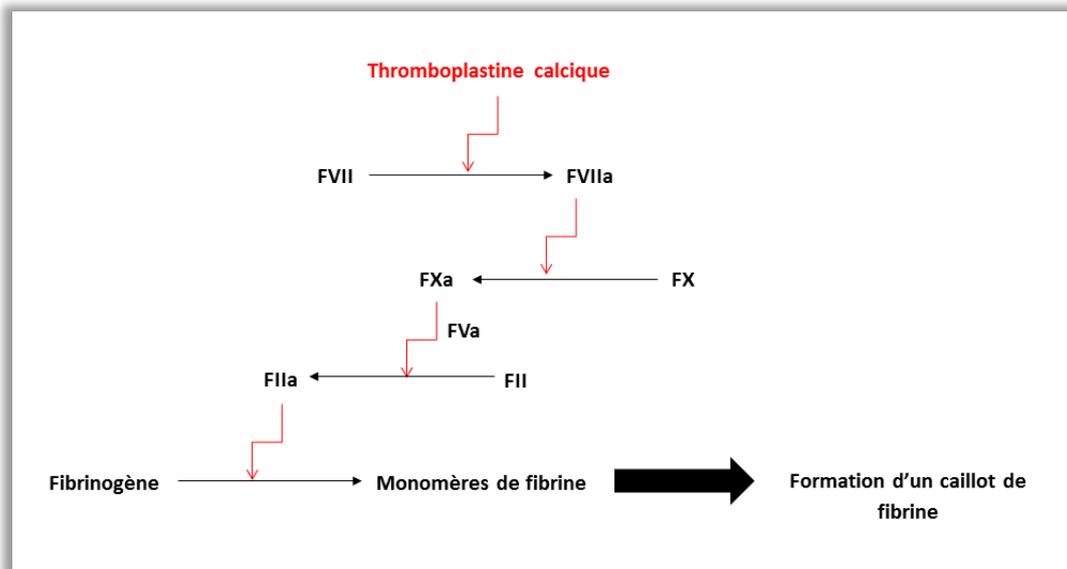


Figure 34 : Temps de Quick et facteurs de la coagulation activés (d'après (7,23,196))

En présence de thromboplastine calcique, le facteur VII présent dans le plasma est activé en facteur VIIa. Le facteur VIIa active le facteur X en facteur Xa (FXa). Le FXa, en présence de son cofacteur le facteur Va, active le facteur II en facteur IIa (ou thrombine). La thrombine auto-amplifie sa propre formation en activant le facteur V en facteur V activé (FVa). De plus, la thrombine transforme le fibrinogène en monomères de fibrine. Les monomères de fibrine forment le caillot de fibrine (7,23,196).

Le TQ est obtenu en secondes. Les valeurs médianes, variables en fonction du réactif et de l'appareil, sont voisines de 10 à 13 secondes (8,20,23).

En dehors de la surveillance d'un traitement anticoagulant oral par AVK, l'expression en pourcentage d'activité improprement appelée taux de prothrombine (TP) est utilisée. Le temps du malade est converti par comparaison à une droite d'étalonnage obtenue en mesurant le temps de coagulation d'un plasma normal dilué (droite de Thivolle) (Figure 35). Par définition, l'activité 100% est celle d'un plasma normal pur, 50% celle du plasma dilué au demi, 33% au tiers, ainsi de suite. Le nombre de points de gamme et le pas de dilution varient suivant l'appareillage (20).

Le temps de coagulation n'est pas directement proportionnel à l'activité en pourcentage : la sensibilité du test augmente au fur et à mesure que l'activité du plasma testé s'abaisse. En effet, chaque pas de dilution correspond à un incrément constant du temps de coagulation. Avec les thromboplastines usuelles, cet incrément est voisin de 4-5 secondes. Ainsi, l'allongement du temps de coagulation constaté entre 100% et 17% d'activité (dilutions 1/1 et 1/6 respectivement, soit 5 pas de dilution) est similaire à celui constaté entre 17% et 10% d'activité (dilutions 1/6^{ème} et 1/10^{ème} respectivement, soit également 5 pas de dilution). Ceci explique que le risque hémorragique, qui est proportionnel au temps de coagulation est faible pour des TP entre 100 et 50%, puis croît de manière

presque exponentielle en dessous de cette limite. Les valeurs normales du TP sont comprises entre 70% et 100%. Le plasma utilisé pour construire la droite d'étalonnage est un mélange de plasma frais de sujets sains ou un plasma titré lyophilisé commercial.

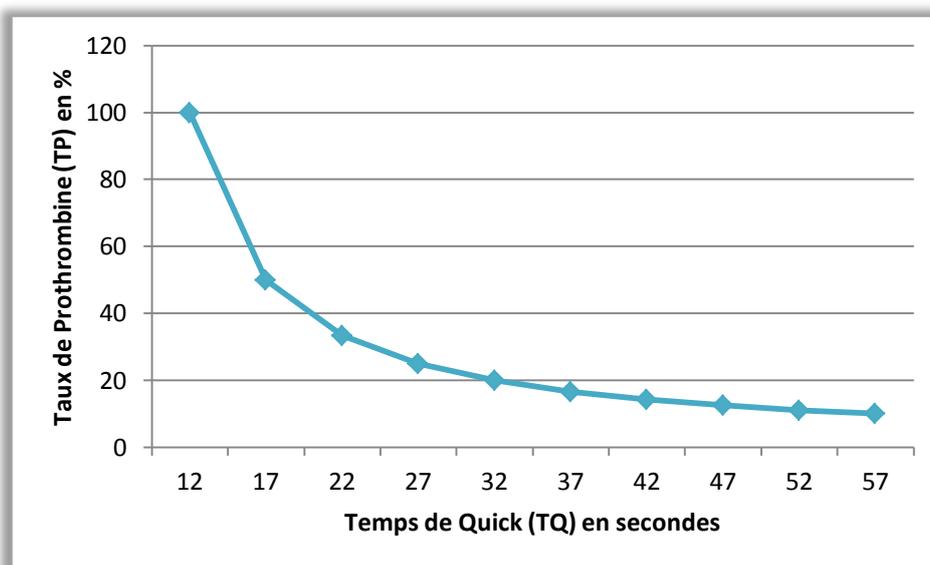


Figure 35 : Détermination du taux de prothrombine à partir du temps de Quick grâce à la droite de Thivolle

Un taux de prothrombine (TP) à 100% correspond à l'activité coagulante d'un plasma normal pur ; un TP à 50% correspond celle du plasma dilué au demi, 33% au tiers, ainsi de suite. Il n'y a donc pas de relation linéaire entre le temps de Quick (TQ) et le TP (7,23,196).

2.2. Surveillance d'un traitement par antagonistes de la vitamine K

2.2.1 International Normalized Ratio

Pour la surveillance des traitements anticoagulants oraux par un AVK, l'expression en pourcentage d'activité ne convient pas (2). En effet, les différentes thromboplastines commerciales ont une sensibilité inégale à l'effet des antivitamines K. Les écarts de sensibilité sont importants (du simple au double) et non corrigés par l'étalonnage à l'aide de dilutions du plasma. Ces différences introduisent un défaut de standardisation du TP.

L'INR (*International Normalized Ratio*) est le test recommandé pour le suivi des patients traités par AVK (20,81,87). Il correspond au rapport suivant : (temps de Quick du patient/temps de Quick du témoin)^{ISI}. L'ISI (*International Sensitivity Index*) est l'indice de sensibilité de la thromboplastine utilisé par rapport à la thromboplastine de référence (dont l'ISI est égale à 1) ; il est fourni par le fabricant pour un couple appareil-réactif puisque l'ISI est variable en fonction du type de thromboplastine utilisée (animale, humaine, recombinante) et de l'appareil. Ce rapport normalisé est sans unité.

2.2.2 Cibles thérapeutiques (197)

Les cibles thérapeutiques sont fonction de l'indication du traitement anticoagulant.

Pour la plupart des indications l'INR doit être compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5. Cependant, dans l'indication « Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes avec les prothèses valvulaires mécaniques », l'INR cible peut être plus important, jusqu'à 4 pour les prothèses d'ancienne génération (en particulier à bille) chez un patient présentant un risque thrombogène individuel important.

2.2.3 Obtention d'une anticoagulation efficace (81,86,198–201)

Idéalement, le schéma posologique d'instauration d'un AVK doit combiner une atteinte rapide de l'équilibre afin de limiter la durée pendant laquelle le patient reçoit à la fois de l'héparine et des AVK, et d'autre part l'absence de surdosage en AVK. Il est recommandé d'utiliser des algorithmes posologiques d'initiation propres à chaque spécialité : après administration d'une dose fixe pendant 2 à 3 jours, le résultat de l'INR permet d'ajuster les prises suivantes. Les contrôles ultérieurs seront réalisés toutes les 48 à 72 heures jusqu'à stabilisation de l'INR. Si le patient est âgé de plus de 70 ans, il convient d'utiliser un algorithme spécifique validé pour cette tranche d'âge.

Lorsque l'objectif thérapeutique est atteint, les surveillances de l'INR peuvent être espacées progressivement, avec au minimum une surveillance biologique par mois. Pendant le premier mois, il est recommandé de prescrire un INR toutes les semaines. Au deuxième mois, un INR sera réalisé toutes les 2 semaines. A partir du troisième mois, l'INR est prescrit tous les mois.

En cas de pathologie intercurrente aiguë ou de modification du traitement associé, les surveillances de l'INR doivent être à nouveau rapprochées étant donné les nombreux facteurs modifiant l'équilibre des traitements par AVK (fièvre, diète alimentaire, diarrhée, interactions médicamenteuses...).

Le rythme de surveillance biologique chez un patient sous AVK est donc contraignant.

3. Temps de céphaline activée

3.1. Technique (7,8,20,23,196)

Le temps de céphaline activée (TCA) correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté, recalifié en présence de phospholipides, substituant les plaquettes sanguines, après activation complète du système contact de la coagulation (Figure 36).

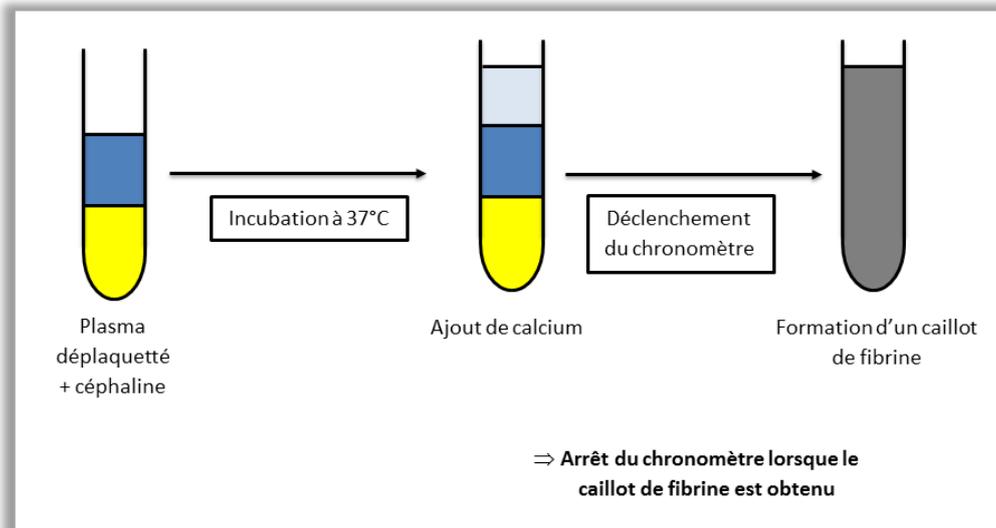


Figure 36 : Détermination du temps de céphaline activée

Le plasma est préalablement mélangé avec la céphaline et incubé à 37°C avant ajout du calcium. Le temps de céphaline activée (TCA) mesuré correspond au temps de coagulation du mélange plasma-céphaline mis en présence de calcium. Le ratio du TCA correspond au rapport entre le TCA du patient et le TCA d'un plasma témoin. Les valeurs normales du ratio du TCA sont inférieures à 1,20 (7,23,196).

Le réactif phospholipidique est appelé céphaline. La concentration, la source et la nature chimique des différentes céphalines varient d'un réactif commercial à l'autre et même entre les lots d'un même réactif. Ceci explique que chaque réactif a un profil propre de sensibilité à certaines anomalies et sera plus ou moins adapté à la détection d'un déficit en facteur de la coagulation ou d'un inhibiteur. Contrairement à la thromboplastine pour le TQ, le réactif phospholipidique est ici apporté à une concentration optimale et non en excès.

L'activateur utilisé est un activateur du système contact de la coagulation. Il est proposé soit sous forme de particules ou microparticules solides (célite, kaolin, silice), soit sous forme soluble (acide ellagique). Le temps de pré-incubation varie entre 2 et 5 min suivant les réactifs.

Le test est réalisé en deux temps. Dans une première étape, l'activateur du système contact est pré-incubé avec le plasma à 37°C. Au terme de cette étape, l'activation du facteur XI en XIa est réputée complète. La cascade de coagulation est bloquée car l'étape suivante, l'activation du facteur

IX par le facteur XIa, est dépendante du calcium. Pour des raisons de commodité, les phospholipides sont apportés dans le test en même temps que l'activateur mais ils ne sont importants que pour les réactions ultérieures.

Dans une seconde étape, le calcium est ajouté et la thrombine est générée par la voie dite intrinsèque de la coagulation qui fait donc intervenir successivement les facteurs IX, VIII, X, V, II au sein de complexes multimoléculaires d'activation du facteur X puis du facteur II. La transformation du fibrinogène en fibrine est détectable sitôt que 1% de la prothrombine du plasma est transformée en thrombine. Le temps mesuré est essentiellement le temps nécessaire pour atteindre cette concentration critique de thrombine, le temps utile à la fibrinoformation proprement dite étant ensuite relativement court. Ceci explique que le TCA est particulièrement sensible aux anomalies de la phase contact de la coagulation qui réduisent la concentration de facteur XIa effective au moment où le plasma est recalcifié, et aux anomalies de la génération de thrombine qui retardent le moment où la concentration critique de thrombine est atteinte.

Les principales anomalies mises en évidence par le TCA sont donc les déficits ou anomalies fonctionnelles de tous les facteurs de la voie dite intrinsèque de la coagulation : XII, XI, prékallicroïne, kininogène de haut poids moléculaire, IX, VIII, X, V, II et le fibrinogène. Seules les hypofibrinogénémies ou les dysfibrinogénémies sévères allongent le TCA (Figure 37).

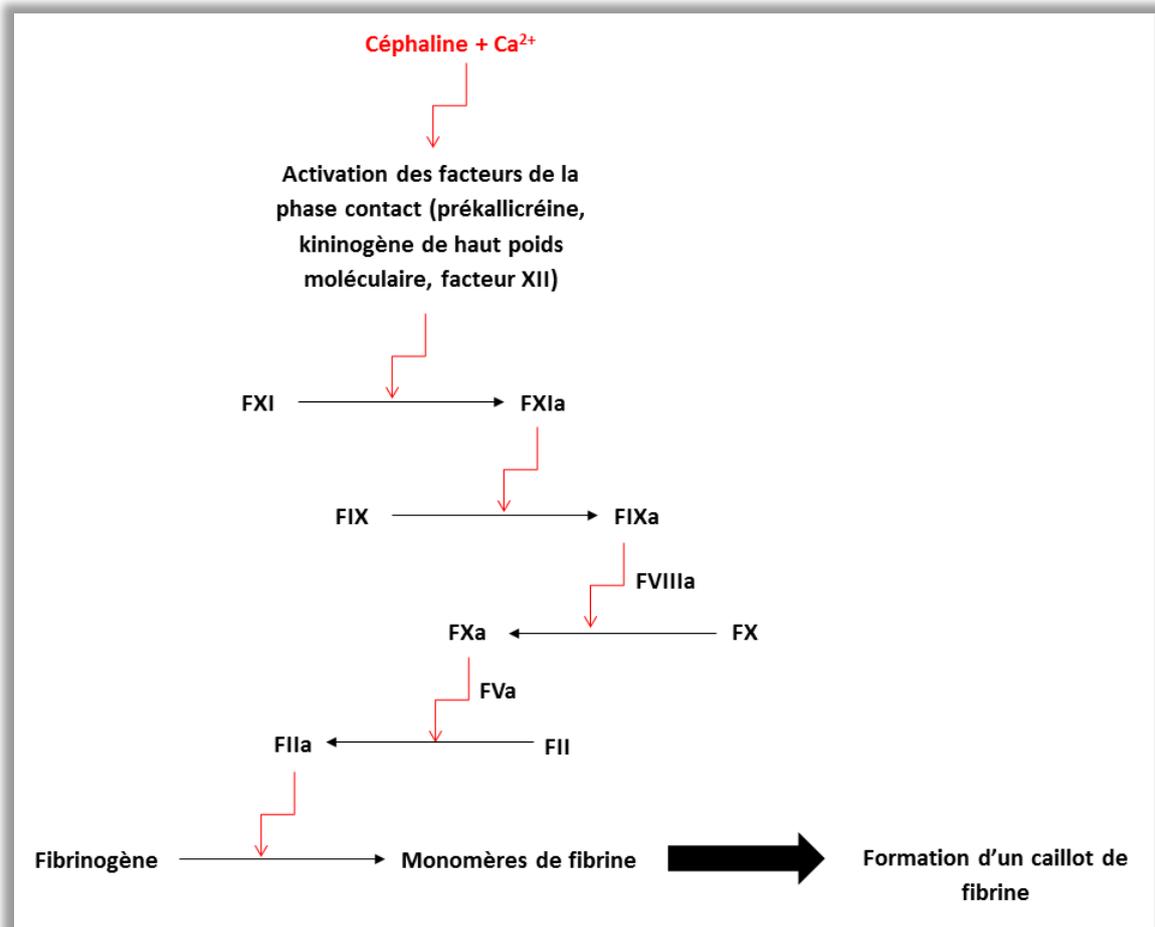


Figure 37: Exploration de la voie endogène (d'après (7,23,196))

La céphaline active des facteurs de la phase contact. En présence de calcium, la cascade intrinsèque de la coagulation est alors activée. Les facteurs de la phase contact active le facteur XI en facteur XIa. Le facteur XIa active le facteur IX en facteur IXa. Le facteur IXa, en présence de son cofacteur VIIIa, active le facteur X en facteur Xa. Le facteur Xa, associé à son cofacteur Va, active le facteur II en facteur IIa (thrombine). La thrombine auto-amplifie sa propre génération en activant les facteurs VIII et XI. La thrombine transforme le fibrinogène en monomère de fibrine. Les monomères de fibrine s'assemblent entre eux pour former le caillot de fibrine (7,23,196).

Les valeurs normales du TCA varient en fonction du réactif et de l'instrumentation : les médianes sont généralement comprises entre 20 et 40 secondes. Les raccourcissements du TCA sont le plus souvent dus à l'activation de la coagulation au moment du prélèvement lorsque celui-ci est de mauvaise qualité technique. Seuls les allongements du TCA au-delà de la limite supérieure de la normalité sont pris en compte. La distribution des valeurs dans une population adulte saine est non-Gaussienne, ce qui implique que la limite « moyenne \pm 2 déviations standard » retenue pour fixer l'intervalle de normale doit être calculée après transformation des valeurs en leur logarithme. La limite normale supérieure, importante parce qu'elle fixe le seuil d'intervention du biologiste ou du technicien peut ainsi être différente de la valeur proposée par le fabricant.

3.2. Surveillance par le temps de céphaline activée d'un traitement anticoagulant

3.2.1 Héparine non fractionnée (202–207)

L'héparine non fractionnée (HNF) interrompt la boucle d'activation des facteurs V et VIII et retarde la mise en place des complexes multimoléculaires de la coagulation, prolongeant ainsi le TCA. Le TCA est donc utilisé depuis de nombreuses années dans le cadre de la surveillance du traitement curatif par HNF. Les preuves scientifiques de cette habitude reposent principalement sur des études rétrospectives. C'est sur la base de telles études qu'ont été définis les intervalles dits thérapeutiques trouvés dans la littérature (1,5-2,5 fois le TCA de base ou le TCA du témoin). Toutefois, la sensibilité des couples réactifs TCA-automate étant très différente d'un laboratoire à un autre, il convient de contrôler localement cet intervalle. Différents éléments peuvent modifier le TCA. Il peut être en particulier raccourci dans les états inflammatoires via une augmentation des taux de facteur VIII et de fibrinogène. De plus, les protéines de la phase aiguë de l'inflammation peuvent se lier à l'HNF de façon non spécifique diminuant d'autant sa biodisponibilité. Un allongement du TCA peut être observé en présence d'un anticoagulant circulant de type lupique, d'un déficit factoriel d'origine congénitale ou acquise (insuffisance hépatocellulaire, coagulopathie, etc.).

La surveillance biologique des traitements par HNF à dose préventive ne présente pas d'intérêt démontré pour la prise en charge des patients, même ceux à risque hémorragique plus élevé tels que les patients insuffisants rénaux, âgés ou de faible poids.

Par contre, la réalisation du TCA chez les patients sous HNF à dose curative est intéressante pour l'adaptation posologique de l'anticoagulant.

Les recommandations concernant l'horaire de prélèvement sont différentes en fonction de la molécule utilisée :

- pour les HNF administrées par voie sous-cutanée (Calciparine®), le bilan doit être réalisé à mi-temps entre 2 injections, après la deuxième injection (soit 6 heures après l'injection pour les schémas en 2 injections par jour et 4 heures après l'injection pour les schémas en 3 injections par jour) ;
- en ce qui concerne les HNF administrées par voie intraveineuse, le prélèvement peut être fait à n'importe quel moment de la journée, de préférence 4 à 6 heures après chaque changement de posologie.

3.2.2 Temps de céphaline activée et autres traitements anticoagulants

La surveillance du TCA n'est jamais utile en cas de traitement par HBPM (2), l'allongement du TCA étant variable d'une molécule à une autre, et ceci d'autant plus que l'activité anti-IIa est élevée. Ainsi, les patients traités par tinzaparine (Innohep®), à dose curative peuvent avoir, au pic d'activité, un TCA égal à deux fois le temps du témoin, alors que le TCA ne sera que modérément allongé pour un patient traité par enoxaparine (Lovenox®) à dose curative.

Le TCA peut être également utilisé dans le cadre du monitoring de l'effet anticoagulant lié à l'argatroban (208,209).

4. Activité anti-Xa des héparines et du fondaparinux

4.1. Technique (23,210)

La mesure de concentration en héparine (HNF ou HBPM) ou en fondaparinux peut faire appel, dans certaines circonstances, à la détermination de leur activité anticoagulante sur le FXa.

Le principe repose sur une technique amidolytique (ou chromogénique) dans laquelle une concentration définie de FXa et un substrat chromogénique sont ajoutés au plasma du patient (Figure 38).

Il y a alors compétition entre 2 systèmes :

- le FXa scinde un substrat chromogénique et produit une molécule chromogène, la paranitroaniline ;
- l'héparine ou le fondaparinux inhibe l'activité naturelle du FXa de manière proportionnelle à leur concentration plasmatique.

La lecture de la densité optique à 405 nm permet de déterminer la concentration de paranitroaniline produite, qui est inversement proportionnelle à la concentration d'héparine ou de fondaparinux.

L'expression de l'activité anti-Xa est exprimée en unité anti-Xa/mL.

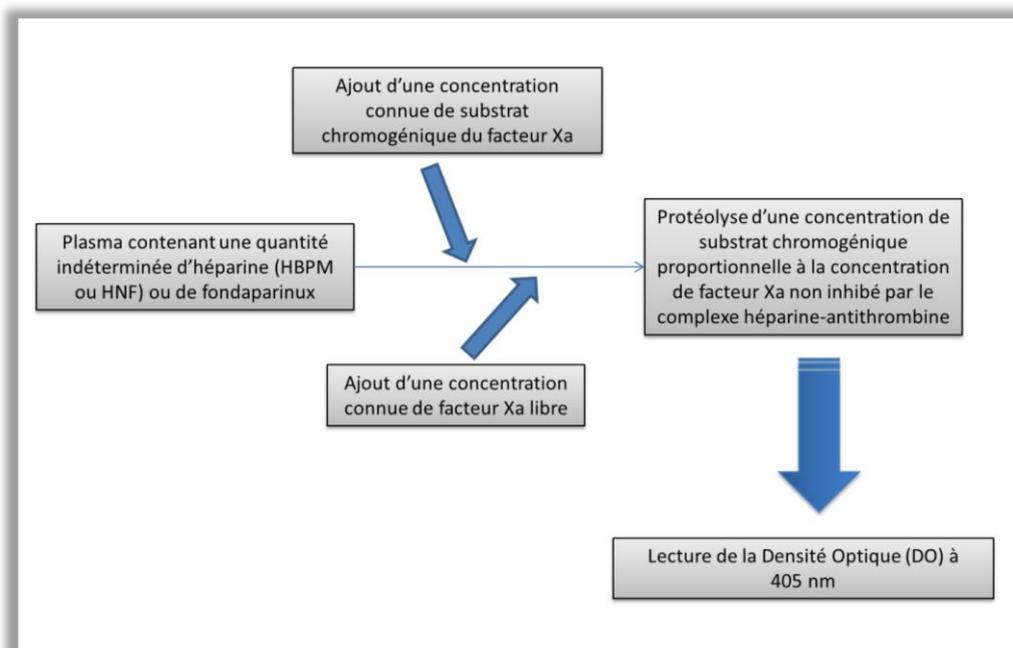


Figure 38 : Principe du dosage de l'activité anti-Xa de l'héparine et du fondaparinux (d'après (23))

Le plasma à tester est mis en présence d'une concentration titrée de facteur Xa libre et d'une concentration connue de substrat chromogénique du facteur Xa. Il y a alors compétition entre l'inactivation du FXa générée par le complexe héparine-antithrombine, et la protéolyse du substrat chromogénique par le FXa. La protéolyse du substrat chromogénique est responsable de la génération d'un produit chromogène (paranitroanilline) dont la quantité est évaluée par lecture de la Densité Optique (DO) à 405 nm.

4.2. Surveillance de l'activité anti-Xa d'un traitement par héparine ou fondaparinux

4.2.1 Héparine de bas poids moléculaire

5.2.1.a. Indications (211,212)

Il existe peu d'indications à réaliser l'activité anti-Xa d'un patient traité par HBPM, mais elle peut être nécessaire chez le patient traité à dose curative et présentant l'un des éléments suivants :

- clairance de la créatinine calculée selon Cockcroft et Gault inférieure à 60 mL/min ;
- poids corporels extrêmes ;
- accident hémorragique ;
- syndrome inflammatoire marqué.

L'objectif dans le cadre d'une insuffisance rénale, d'un poids extrême ou d'un accident hémorragique est de détecter un surdosage de l'HBPM chez les patients à risque traités à dose

curative. Dans le cadre d'un syndrome inflammatoire marqué, la détermination de l'activité anti-Xa chez un patient traité à dose curative par HBPM peut révéler un sous-dosage thérapeutique.

5.2.1.a. Modalités de la surveillance (213,214)

Le prélèvement doit être effectué de préférence après la deuxième ou troisième injection, 3-4 heures après l'injection d'HBPM (c'est-à-dire au moment du pic plasmatique d'héparinémie).

Le rythme est à discuter au cas par cas et les valeurs moyennes cibles d'anti-Xa attendues au pic sont propres à chaque molécule d'HBPM.

Les données de certains fabricants manquent encore dans ce domaine, notamment la valeur d'activité anti-Xa seuil définissant un surdosage biologique et au-delà de laquelle pourrait se discuter une diminution de la posologie.

4.2.2 Héparine non fractionnée

5.2.1.b. Indications (213,214)

A dose préventive, il n'y a pas d'intérêt à surveiller l'activité anti-Xa de l'HNF.

Cependant, en cas d'administration de l'HNF à dose curative, l'activité anti-Xa sera indiquée dans les contextes cliniques suivants :

- anomalie préexistante du TCA (anticoagulant de type antiphospholipide, déficit constitutionnel en facteur XII...);
- syndrome inflammatoire biologique marqué (la présence d'un syndrome inflammatoire sévère conduit à un raccourcissement du TCA).

4.2.2.a. Modalités de surveillance (213,214)

Les recommandations concernant les horaires de prélèvements sont identiques à ceux indiqués pour la surveillance du traitement par le TCA.

Les cibles thérapeutiques sont comprises entre 0,3 et 0,7 UI anti-Xa/mL.

4.2.3 Fondaparinux (214,215)

En raison de son excellente biodisponibilité, de sa demi-vie relativement longue par comparaison aux héparines, et de son action anticoagulante spécifique, le fondaparinux peut être

injecté une fois par jour par voie sous-cutanée sans surveillance biologique systématique de l'activité anti-facteur Xa.

Bien que la surveillance biologique ne soit pas nécessaire, une mesure de l'activité anti-Xa peut être effectuée dans des situations exceptionnelles (avant une intervention chirurgicale urgente ou en cas d'apparition d'une insuffisance rénale aiguë, par exemple).

5. Exploration de la fibrinoformation

5.1. Généralités

La fibrinoformation désigne l'étape de la coagulation qui transforme le fibrinogène en un caillot de fibrine, en présence de thrombine et de calcium (Figure 39) (7,23,196).

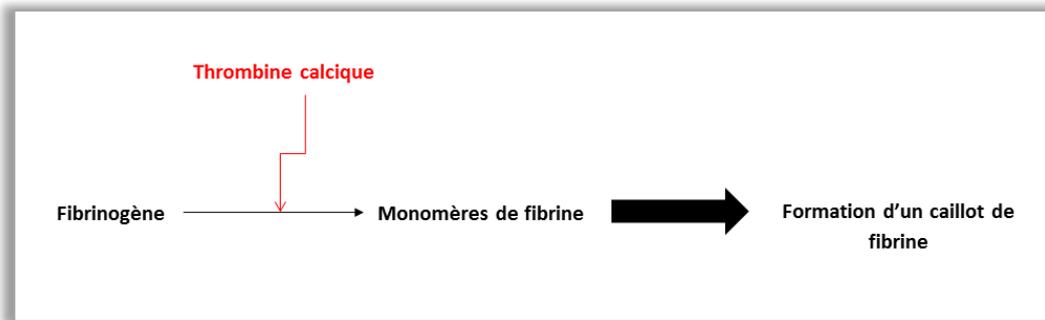


Figure 39 : Exploration de la fibrinoformation (d'après (7,23,196))

En présence de calcium et de thrombine, le fibrinogène est transformé en monomère de fibrine. Les monomères de fibrine s'assemblent alors spontanément pour former le caillot de fibrine (7,23,196).

Deux tests standards de fibrinoformation sont utilisés en pratique courante. Il s'agit du temps de thrombine (TT) et du dosage du fibrinogène selon la technique de von Clauss. Ils sont principalement utilisés pour mettre en évidence une coagulopathie devant une perturbation inexplicquée des tests de la coagulation standards (TCA, TP) ou de suggérer la présence probable d'héparine dans le prélèvement plasmatique. Ils n'ont pas d'intérêt en terme de surveillance des traitements anticoagulants conventionnels.

5.2. Temps de thrombine (7,8,20,23,196,216)

Le principe de la détermination du temps de thrombine (TT) repose sur le temps de coagulation d'un plasma citraté, recalcifié et mis en présence de thrombine titrée de telle sorte que le temps de coagulation d'un plasma normal soit de l'ordre de 16 secondes (Figure 40).

Le TT est sensible aux anomalies qualitatives ou quantitatives du fibrinogène ; il permet également la détection d'inhibiteurs de la thrombine.

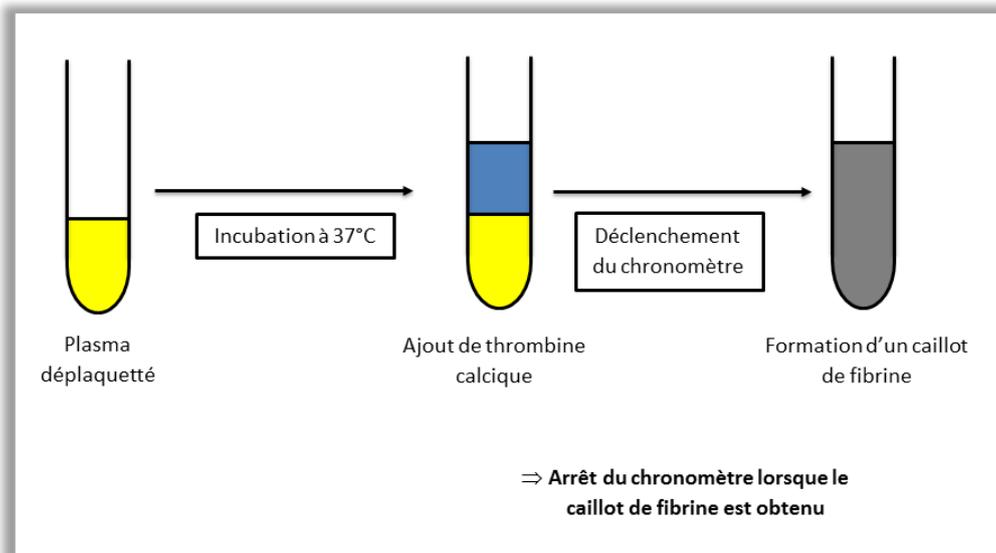


Figure 40 : Détermination du temps de thrombine

Le plasma du patient est préalablement chauffé à 37°C. Le chronomètre est déclenché à l'ajout de l'association thrombine-calcium. Le temps de thrombine correspond au temps de coagulation du plasma en présence de thrombine calcique (7,23,196).

Les valeurs de référence du TT sont comprises entre 17 et 23 secondes chez l'adulte sain.

Le TT est intéressant à réaliser lorsque l'on souhaite éliminer la présence d'héparine dans le prélèvement (allongement isolé du TCA, avec TP et taux de fibrinogène normaux). La présence d'héparine dans le prélèvement peut être en rapport avec un traitement anticoagulant récemment administré au patient et non renseigné, ou une souillure (il peut s'agir par exemple d'un prélèvement sur cathéter hépariné ou du non-respect de l'ordre des tubes au moment du prélèvement).

5.3. Dosage du fibrinogène

La mesure du taux de fibrinogène repose sur la méthode fonctionnelle de von Clauss qui est une variante du temps de thrombine : en présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation du plasma dilué dans des proportions adéquates est directement fonction du taux de fibrinogène plasmatique (Figure 41).

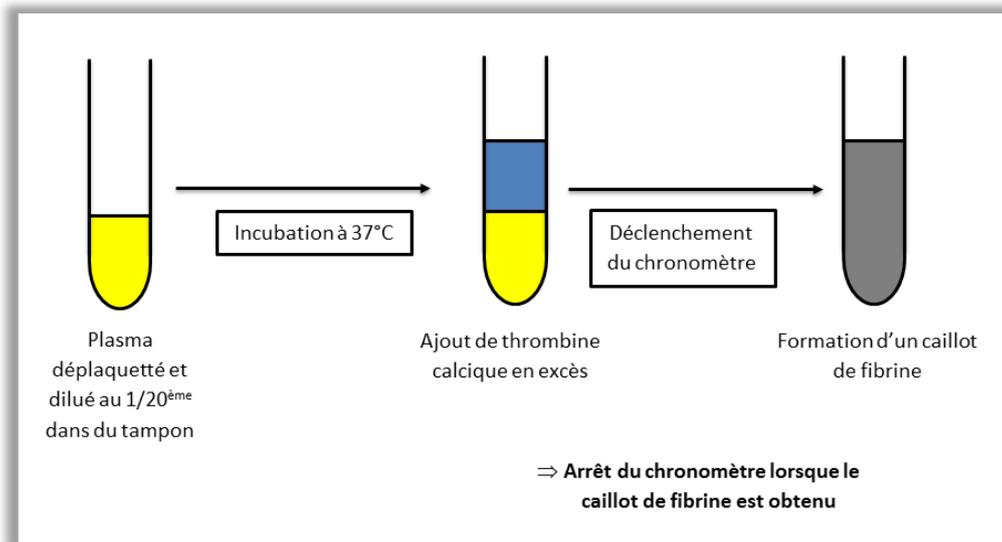


Figure 41 : Détermination du taux de fibrinogène

Le principe du dosage du fibrinogène selon la méthode de von Clauss est similaire à la détermination du temps de thrombine. Cette fois-ci, après incubation à 37°C, le plasma du patient est mis en présence d'un excès de thrombine calcique. Il existe une corrélation linéaire entre le taux de fibrinogène dans un plasma et le temps de coagulation de ce plasma mis en présence de thrombine calcique en excès (7,23,196).

Le taux de fibrinogène circulant est compris entre 2 et 4 grammes par litre chez l'adulte sain.

Il existe de multiples motifs expliquant la réalisation du dosage du fibrinogène en routine. Il s'agit principalement de mettre en évidence un syndrome de défibrination (CIVD, hyperfibrinolyse primitive), de rechercher la cause d'une perturbation des tests standards de la coagulation (TCA, TP), ou de vérifier l'absence d'hypofibrinogénémie secondaire à une chimiothérapie comportant de l'asparaginase, avant la nouvelle cure.

6. Dosage des facteurs II, X et V (8,20,23)

6.1. Technique

Le principe du dosage des facteurs II, V et X consiste à mesurer, en présence de thromboplastine calcique, le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs de la coagulation sont présents et en excès, à l'exception du facteur dosé (II, V ou X). Les facteurs en excès sont apportés par un plasma déficient du facteur à doser (Figure 42).

Le plasma étudié est préalablement dilué au $1/10^{\text{ème}}$, cette dilution permettant d'accroître la sensibilité et de réduire une éventuelle interférence analytique (liée à un inhibiteur ou anticoagulant circulant par exemple).

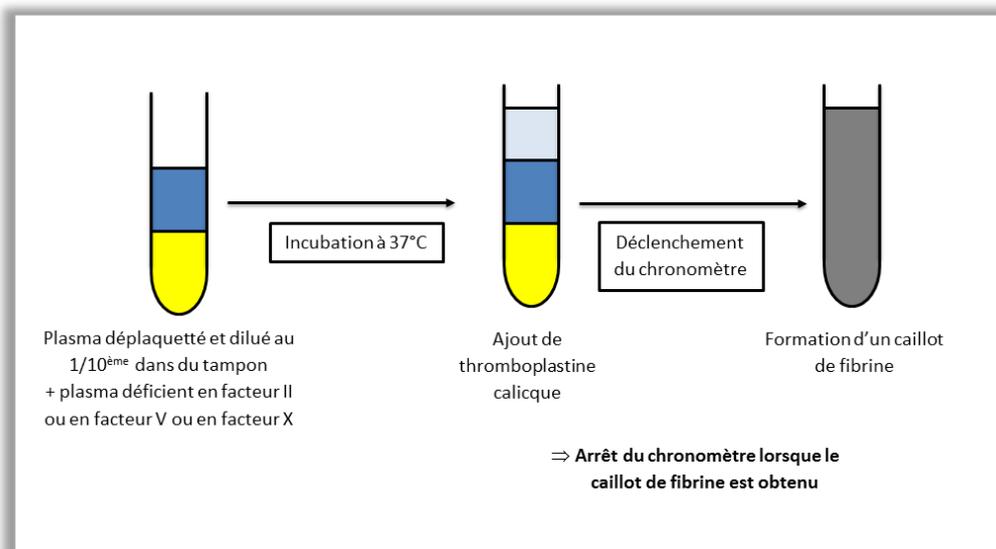


Figure 42 : Détermination du taux de facteur II, V et X

Le plasma dilué au $1/10^{\text{ème}}$ est mélangé à du plasma déficient en facteur II, V ou X (en fonction du dosage à effectuer). Ce mélange est ensuite incubé à 37°C . La coagulation est déclenchée par ajout de thromboplastine calcique. Le temps de coagulation est alors chronométré.

Il existe une relation linéaire inverse entre le temps de coagulation du plasma testé et sa concentration en facteur dosé (7,23,196).

Physiologiquement, ces facteurs de la coagulation ont des taux supérieurs ou égaux à 70% chez l'adulte.

6.2. Intérêts et indications

L'exploration des facteurs II, X et V est particulièrement intéressante lorsqu'il existe une diminution inexplicquée du TP. Les résultats permettent le plus souvent la mise en évidence de coagulopathie acquise telle qu'un syndrome de défibrination (CIVD, hyperfibrinogénolyse), une

insuffisance hépatocellulaire ou un déficit en facteurs vitamine K dépendants (par exemple dans le cadre d'une cholestase).

Leur dosage n'est pas réalisé dans le cadre de la surveillance des traitements anticoagulants, excepté dans le cadre d'un surdosage majeure en AVK, afin de vérifier qu'il n'existe pas de coagulopathie associée, en particulier une CIVD.

7. Dosage du rivaroxaban et de l'apixaban

7.1. Technique (142,153,169,192,217–222)

La mesure des concentrations de rivaroxaban et d'apixaban repose sur la détermination de leur activité anticoagulante chromogénique sur le FXa. En effet, il existe une corrélation étroite entre les concentrations de rivaroxaban ou de dabigatran et l'activité anti-Xa mesurée dans le plasma. Les tests de coagulation basés sur la mesure de l'activité anti-Xa permettent ainsi d'évaluer les concentrations circulantes du médicament.

Plusieurs trousse sont commercialisées (notamment Diagnostica Stago[®], Hyphen Biomed[®], Instrumentation Laboratory[®], et Technoclone[®]).

La mesure nécessite une configuration, des calibrants et des contrôles spécifiques. Les résultats, exprimés en concentrations dites pondérales en nanogrammes par millilitres (ng/mL), sont obtenus à partir d'une droite de calibration établie à l'aide de plasmas titrés surchargés en rivaroxaban ou en apixaban.

Le principe est identique à celui de la détermination de l'activité anti-Xa de l'héparine ou du fondaparinux : il s'agit d'une méthode amidolytique (ou chromogénique) dans laquelle une concentration définie de facteur X activé et un substrat chromogénique sont ajoutés au plasma du patient (Figure 43).

Il y a alors compétition entre 2 systèmes :

- le FXa scinde un substrat chromogénique et produit une molécule chromogène, la paranitroanilline ;
- le rivaroxaban ou l'apixaban inhibent l'activité naturelle du facteur X activé de manière proportionnelle à leur concentration plasmatique.

La lecture de la densité optique à 405 nm permet de déterminer la concentration de paranitroanilline produite qui est inversement proportionnelle à la concentration de rivaroxaban ou d'apixaban.

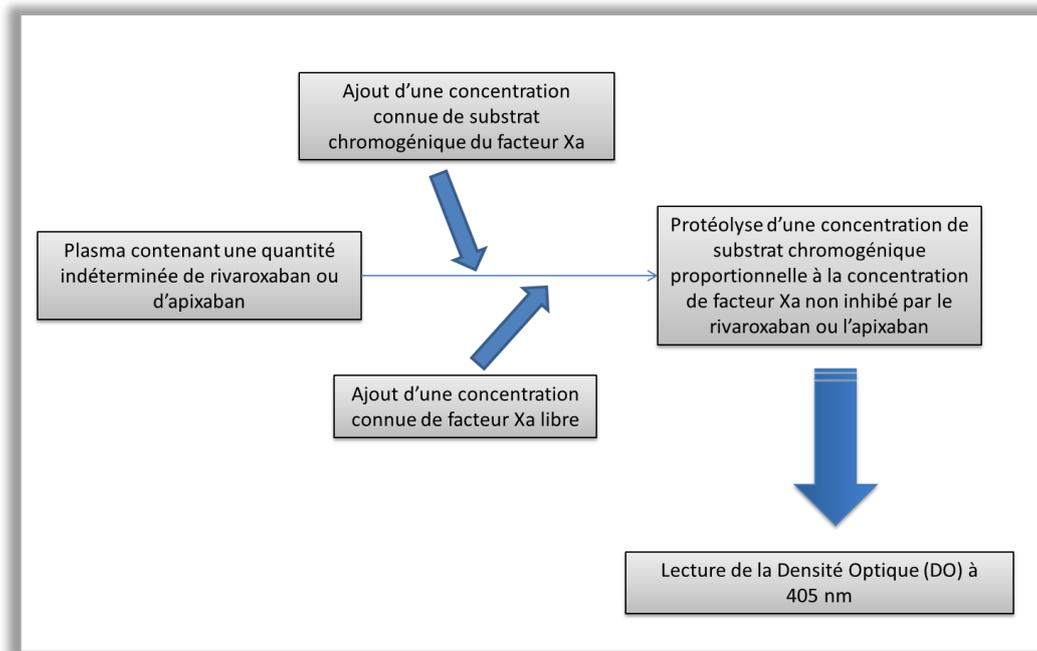


Figure 43 : Dosage plasmatique du rivaroxaban et de l'apixaban

Le plasma à tester est mis en présence d'une concentration titrée de facteur Xa libre et d'une concentration connue de substrat chromogénique du facteur Xa activé (facteur Xa). Le rivaroxaban ou l'apixaban inhibe le facteur Xa activé libre tandis que le facteur Xa activé resté libre protéolyse le substrat en un produit chromogène (paranitroanilline). La lecture de la Densité Optique (DO) à 405 nm évalue la concentration de paranitroanilline produite qui est inversement proportionnelle à la concentration de rivaroxaban dans le plasma (153).

7.2. Surveillance

La mesure de la concentration de rivaroxaban et d'apixaban par son activité anticoagulante n'est pas nécessaire pour la majorité des patients puisqu'ils présentent une réponse anticoagulante dose-dépendante prédictible (150,169,222,223).

Cependant, ce dosage peut être utile dans un certain nombre de situations (169,222,223) :

- patient fragile (sujet âgé, petit poids...);
- altération de la fonction rénale ou hépatique, en ce qui concerne le rivaroxaban ;
- polymédication de nature à conduire à un surdosage ;
- situation critique : symptômes hémorragiques ou au contraire accident thromboembolique, nécessité d'un geste invasif urgent.

Dans le cas de la nécessité d'un geste invasif urgent, la question est de savoir si la concentration résiduelle de rivaroxaban ou d'apixaban est compatible avec la réalisation du geste invasif.

Cette concentration n'est actuellement pas connue, mais, pour le rivaroxaban, une estimation possible serait de l'ordre de 30 ng/mL d'après les propositions émises en 2013 par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) (224). Ce seuil a été calculé à l'aide de l'étude ROCKET AF (225). Dans cette étude, le rivaroxaban était arrêté deux jours avant toute procédure chirurgicale programmée, soit quatre demi-vies (7-13 heures). Considérant la concentration maximale moyenne du rivaroxaban dans cette population, ces patients ont, en effet, été opérés alors que la concentration plasmatique du médicament était probablement inférieure ou égale à 30 ng/mL.

En ce qui concerne l'apixaban, il n'y a pas actuellement de seuil de sécurité hémostatique compte tenu de l'absence de données (222).

8. Dosage du dabigatran

8.1. Techniques

On distingue deux principaux types de trousse disponibles pour mesurer l'activité anti-IIa du dabigatran : il s'agit du *diluted thrombin time* (dTT) et de l'*ecarin chromogenic assay* (ECA).

La mesure nécessite une configuration de l'appareil, une calibration et des contrôles spécifiques. Les résultats exprimés en concentrations dites pondérales (en ng/mL) sont obtenus à partir d'une droite de calibration établie à l'aide de plasmas titrés surchargés en dabigatran (140).

8.1.1 Diluted thrombin time (140,226–228)

La méthode actuellement utilisée au CHU de Limoges pour la détermination de la concentration de dabigatran repose sur un *diluted thrombin time* (dTT) ou temps de thrombine dilué.

Il s'agit d'une méthode chronométrique qui consiste à mesurer la capacité d'un échantillon de plasma à inhiber une quantité définie de thrombine. L'échantillon à tester est ajouté à un pool de plasma témoin. La coagulation est ensuite initiée par ajout de thrombine humaine, très purifiée, essentiellement sous forme d' α -thrombine. Le temps de coagulation obtenu est fonction de la concentration de dabigatran dans le plasma testé (Figure 44).

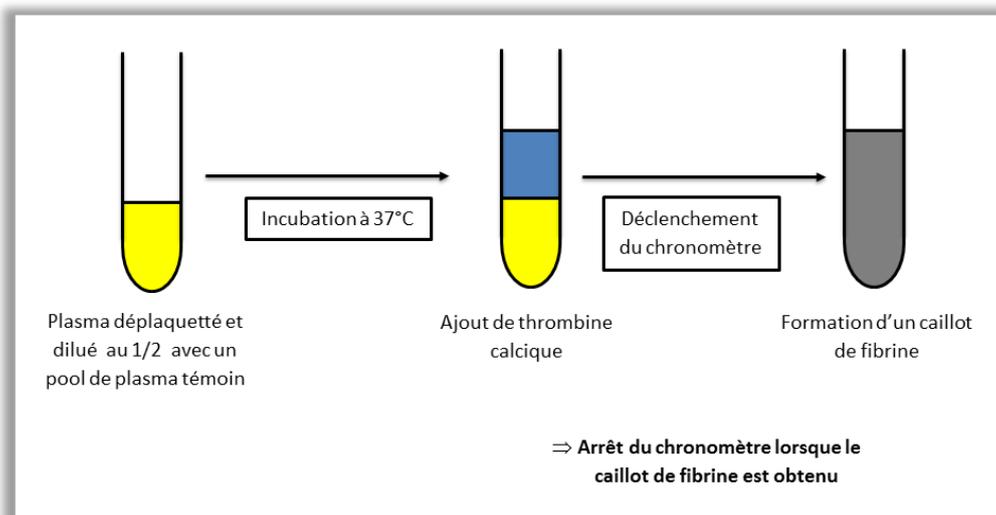


Figure 44 : Dosage plasmatique du dabigatran par la technique du *diluted thrombin time*

Le dosage du dabigatran repose sur la réalisation d'un temps de thrombine dilué : le plasma est initialement dilué au demi. Après incubation à 37°C, on ajoute à ce mélange de la thrombine calcique. Le temps de coagulation est alors mesuré (140,226,227).

8.1.2 Ecarin chromogenic assay (140,229,230)

L'*ecarin chromogenic assay* (ECA) représente une alternative à la méthode de dosage du dabigatran par la technique du *diluted thrombin time* (dTT).

Cette fois-ci, il s'agit d'un dosage chromogénique de l'activité anti-thrombine plasmatique. Le test fait appel à l'utilisation de prothrombine, de substrat chromogénique et à de l'écarine, qui est une protéase purifiée extraite du venin de la vipère *Echis carinatus*.

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

L'ECA consiste donc en une compétition entre 2 systèmes (Figure 45) :

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

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

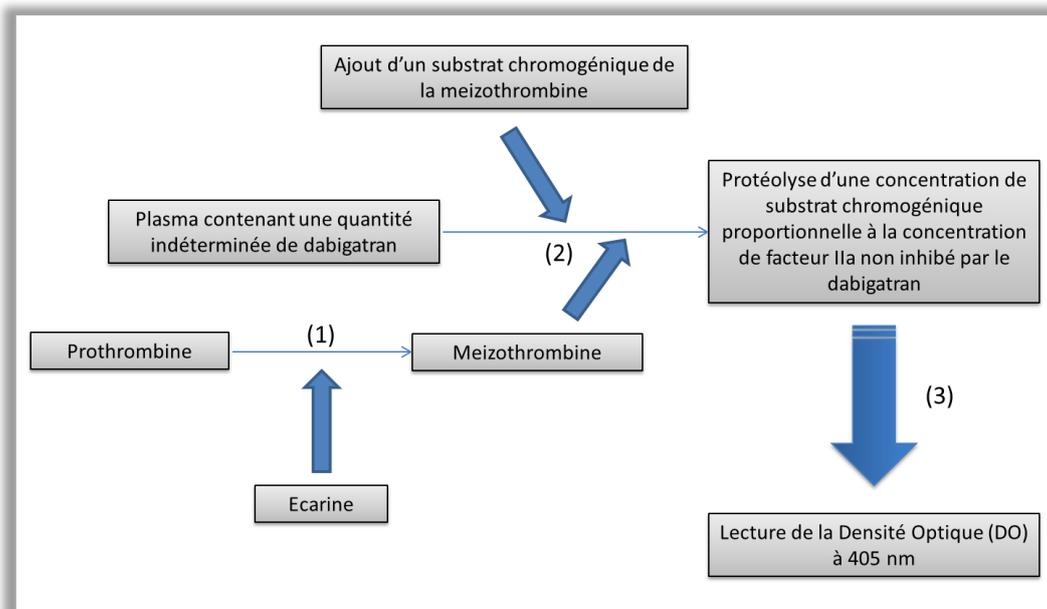


Figure 45 : Dosage plasmatique du dabigatran par la technique de l'ecarin chromogenic assay (140,229,230)

L'ecarin chromogenic assay est un test chromogénique de dosage du dabigatran qui comprend trois étapes : (1) transformation de prothrombine en meizothrombine par l'ecarine ; (2) compétition entre 2 systèmes : la meizothrombine protéolyse le substrat chromogénique en paranitroanilline, tandis que le dabigatran inhibe l'activité de la meizothrombine ; (3) lecture de la quantité de paranitroanilline produite par densité optique à 405 nm. L'activité anti-IIa en rapport avec le dabigatran est inversement proportionnelle à la quantité de paranitroanilline produite (140,229,230).

8.2. Surveillance

La mesure de la concentration de dabigatran selon son activité anticoagulante n'est pas nécessaire pour la majorité des patients. Cependant, cette mesure est utile dans un certain nombre de situations critiques : hémorragie, accident thromboembolique, nécessité d'un geste invasif urgent. Dans ce dernier cas, il convient de vérifier que la concentration résiduelle de dabigatran est compatible avec la réalisation du geste invasif.

La concentration de sécurité hémostatique n'est pas connue avec précision. Une valeur de 30 ng/mL a été proposée en 2013 par le GIHP pour un geste invasif à risque hémorragique (224). Ce seuil a été déterminé à partir de l'article de Healey relatif à la chirurgie programmée chez des patients de l'étude RE-LY (193). Dans cette étude, les patients dont la clairance de la créatinine était normale et devant bénéficier d'une chirurgie à risque hémorragique étaient opérés entre 24 et 72 heures après la dernière prise, soit quatre demi-vies moyennes. Considérant la demi-vie (13 à 18 heures) du dabigatran dans cette population, les membres du GIHP en ont déduit que ces patients ont été opérés alors que la concentration plasmatique était probablement inférieure ou égale à 30 ng/mL.

**PARTIE D : Effets décrits du
dabigatran et du rivaroxaban sur les
tests standards de la coagulation**

1. Introduction

Les AOD présentent un certain nombre d'avantages par comparaison aux AVK :

- il s'agit de molécules synthétiques ;
- ils sont dirigés contre une cible unique (le FXa ou la thrombine) ;
- leur demi-vie est courte, l'effet anticoagulant disparaissant rapidement quand le traitement est arrêté, ce qui n'est pas le cas des AVK pour lesquels l'action antithrombotique persiste quelques jours ;
- les AOD présentent une rapidité d'action, avec une efficacité obtenue en seulement quelques heures ;
- ils présentent une pharmacologie prévisible, même s'il existe de grandes variabilités inter-individuelles, ce qui représente une réelle avancée par comparaison aux AVK ;
- la dose administrée est fixe et il n'y a pas de nécessité de surveillance ni d'adaptation posologique ;
- ils présentent bien moins d'interactions médicamenteuses que les AVK, et leur *range* thérapeutique très large fait que ces interactions pharmacocinétiques n'auraient que peu d'implications cliniques.

Pourtant, par définition, l'administration d'un traitement anticoagulant augmente le risque hémorragique, ce qui peut dans certaines circonstances menacer le pronostic vital ou retarder une prise en charge chirurgicale urgente.

Nous avons vu précédemment qu'il existait des examens biologiques spécifiques pouvant être utilisés pour déterminer avec précision l'effet anti-Xa (pour le rivaroxaban et l'apixaban) ou anti-IIa (pour le dabigatran) de ces AOD. Cependant, ces tests ne font pas partie du bilan standard d'hémostase.

Les tests d'hémostase usuels (TP, TCA, TT) sont des examens réalisés en routine quotidienne, et dont les résultats sont obtenus rapidement au sein des laboratoires de Biologie Médicale.

En dehors de la recherche d'une coagulopathie, le TCA est le test privilégié dans le cadre de la surveillance de certains traitements par héparine, tandis que l'INR (issu du TQ) est utilisé pour la surveillance du traitement par AVK. Les AOD sont actifs sur la voie commune de la coagulation. On peut donc envisager que l'utilisation du TCA et du TQ (ou du TP) pourrait être intéressante pour connaître, dans certaines circonstances données, le statut hémostatique d'un patient sous ces antithrombotiques oraux directs.

Plusieurs études se sont intéressées à l'effet des AOD sur les résultats des TCA et du TP. En fonction de la dose administrée, du temps entre l'administration du médicament et la prise de sang, du couple automate-réactif utilisé, et du patient, il sera mis en évidence de grandes variabilités des résultats du bilan standard d'hémostase. Nous nous sommes intéressés ici au dabigatran et au rivaroxaban, l'apixaban n'était pas encore prescrit à grande échelle au moment de notre étude.

Ces analyses ont l'avantage d'être rapides et peu coûteuses, mais la sensibilité des résultats de ces bilans pour mesurer les niveaux d'anticoagulation des inhibiteurs du FXa dans les échantillons patients n'est pas claire (217). De plus, ils sont facilement affectés par des anomalies du taux de facteurs de la coagulation, ou par des interactions médicamenteuses et peuvent conduire à des résultats faux ou contradictoires (231,232).

2. Effets du dabigatran sur les tests de la coagulation

2.1. Dabigatran et temps de céphaline activée

2.1.1 Temps de céphaline activée et concentration de dabigatran

Le TCA a été initialement proposé pour estimer l'intensité relative de l'effet anticoagulant du dabigatran. Plusieurs études se sont intéressées à l'impact de la concentration plasmatique de dabigatran (mesurée par des tests spécifiques tels que l'ECA ou le dTT) sur le TCA.

Le TCA s'allonge sous dabigatran, et ce d'autant plus que l'activité anti-IIa est forte (110,126). Le TCA donne donc une indication de l'intensité de l'anticoagulation.

Cependant, on note que son allongement est linéaire en racine carré avec la concentration du médicament (126,128,224,233,234), ce qui signifie qu'il est mal corrélé à la quantité de dabigatran présente lorsque celle-ci est élevée (Figure 46).

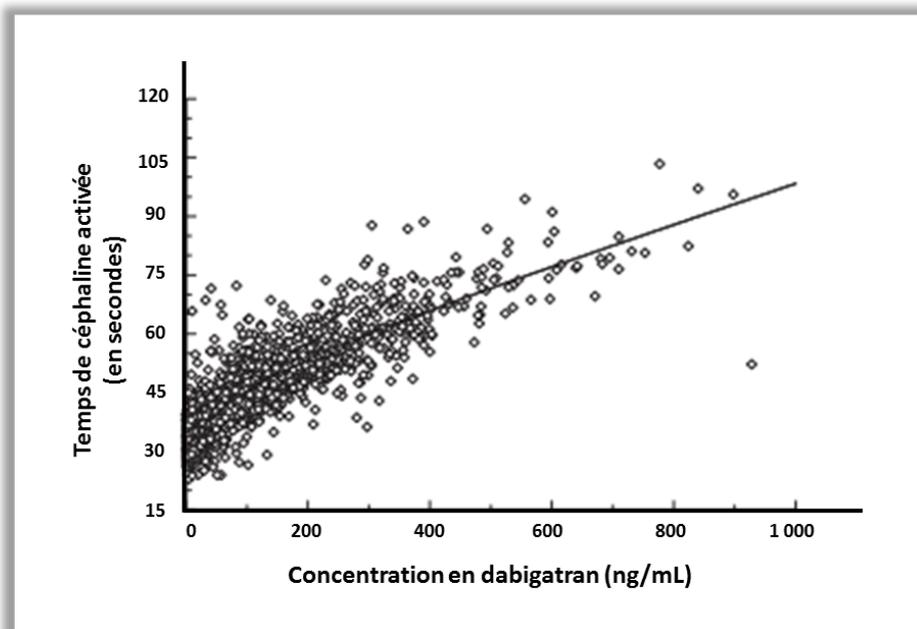


Figure 46 : Temps de céphaline activée en fonction de la concentration de dabigatran (128)

Le temps de céphaline activée (TCA) est d'autant plus allongé qu'il existe une forte concentration de dabigatran.

En présence de faibles concentrations plasmatiques de dabigatran (inférieures à 10 ng/mL), Douxfils *et al.* (230) ont montré que le ratio du TCA malade sur témoin était inférieur ou égal à 1,20 pour tous les réactifs utilisés dans leur étude (Actin FS®, Caphascreen®, CKPrest®, PTT-A®, Synthasil®).

Chez les patients recevant 150 mg de dabigatran 2 fois par jour, la médiane au pic d'activité du médicament est approximativement à 2 fois le témoin, et la médiane du TCA avant la nouvelle prise est approximativement à 1,5 fois le témoin (193).

Un ratio du TCA inférieur ou égal à 1,5 mais supérieur à 1,2 correspondrait à des concentrations de 30 à 200 ng/mL et un ratio du TCA supérieur à 1,5 traduirait des concentrations supérieures à 200 ng/mL (230).

D'une façon générale, on peut considérer que la mesure de l'activité anticoagulante par le TCA peut permettre d'identifier la présence ou l'absence de dabigatran. Elle reflète grossièrement les taux circulants et fournisse des informations utiles pour évaluer ou dépister un éventuel surdosage médicamenteux (2,193,230). Ainsi, l'ANSM donne des valeurs seuils de ratio du TCA au-delà desquelles le risque accru de saignements serait observé : ratio du TCA supérieur à 1,3 dans le cadre d'une prévention de la MTEV ; ratio du TCA supérieur à 2 dans le cadre de la prévention de l'AVC et de l'ES (3).

La sensibilité insuffisante et limitée du TCA n'est cependant pas adaptée pour quantifier avec précision l'effet anticoagulant, en particulier en cas de concentration plasmatique élevée de dabigatran. Dans tous les cas, une perturbation du TCA chez un patient traité par dabigatran doit être interprétée avec prudence, puisque les informations obtenues ne sont que partielles.

En revanche, la valeur prédictive négative du TCA est intéressante, puisqu'un ratio normal reflète en général une très faible concentration (235,236).

Il faut néanmoins noter que les résultats du TCA sont influencés par le couple automate-réactif, du fait, entre autres, de la concentration en phospholipides et du type d'activateur de la phase contact utilisé. Les résultats présentent habituellement une variabilité de 10% (193). Il est donc recommandé de déterminer la sensibilité du TCA utilisé dans son laboratoire (224,236,237).

Il peut ainsi être utilisé isolément, mais peut également s'intégrer dans une démarche combinant le TP et le TCA (224).

2.1.2 Temps de céphaline activée et heure de la dernière prise du dabigatran

Nous avons vu précédemment que la demi-vie plasmatique du dabigatran chez le sujet sain était de 14 à 17 heures après prise du médicament sur plusieurs jours successifs (126,127).

L'allongement du TCA étant partiellement corrélé à la concentration en dabigatran, il existe par conséquent une variabilité des résultats du TCA en fonction de l'heure de la dernière prise du

médicament. Les perturbations du TCA sont maximales au pic d'activité, soit 2-4 heures après la prise (Figure 47) (110,235).

Stangier *et al.* (126) ont étudié l'effet du dabigatran sur le TCA en fonction de la dose et de l'heure de la dernière administration de l'anticoagulant oral : vingt-quatre heures après l'arrêt du traitement, un allongement du TCA de 14 à 20% du seuil de TCA normal était observé pour des doses de 100 à 400 mg par jour ; pour une dose de 50 mg, le TCA était normalisé à 24 heures.

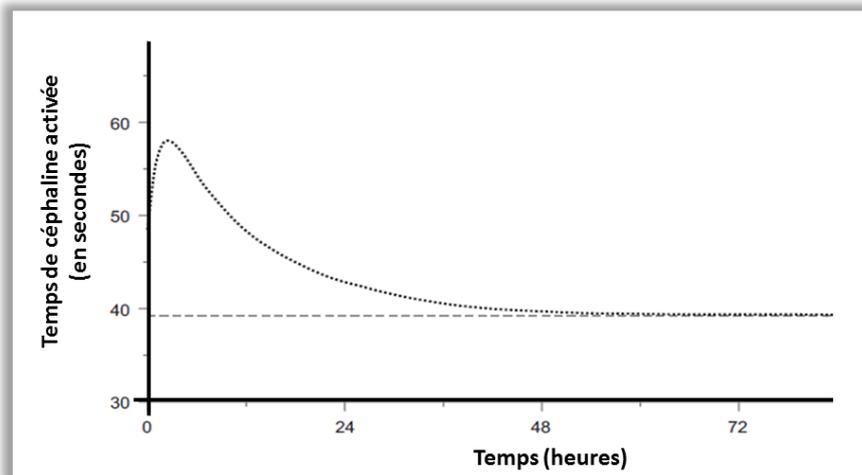


Figure 47 : Effet du dabigatran sur l'allongement du temps de céphaline activée en fonction du temps (235)

Après administration du dabigatran, on observe un temps de coagulation allongé pour le temps de céphaline activée (TCA) qui atteint en quelques heures un pic. Puis il y a une normalisation progressive du TCA en 48 heures chez le patient avec une fonction rénale normale.

Un élément clé dans l'interprétation des tests standards d'hémostase chez un patient traité par dabigatran réside donc dans le délai entre l'administration du médicament et la prise de sang. Les résultats des échantillons 2 heures après la prise peuvent être 2 fois plus élevés que ceux obtenus 8-12 heures plus tard (235).

2.1.3 Temps de céphaline activée et variabilité inter-individuelle (110,238)

Les concentrations de dabigatran indiquées dans le résumé des caractéristiques du produit sont les suivantes : pour un patient traité par dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour, la concentration maximale moyenne est de 175 ng/mL (premier quartile à 117 ng/mL, troisième quartile à 275 ng/mL) et la concentration résiduelle moyenne (12 heures après la prise du médicament) de 91 ng/mL (premier quartile à 61 ng/mL, troisième quartile à 143 ng/mL).

Les concentrations cibles sont extrêmement importantes d'un individu à un autre : il existe de grandes variations de la concentration maximale de l'aire sous la courbe (de l'ordre de 80%) chez les individus volontaires sains et chez les patients (Figure 48).

La variabilité intra-individuelle est proche 30%.

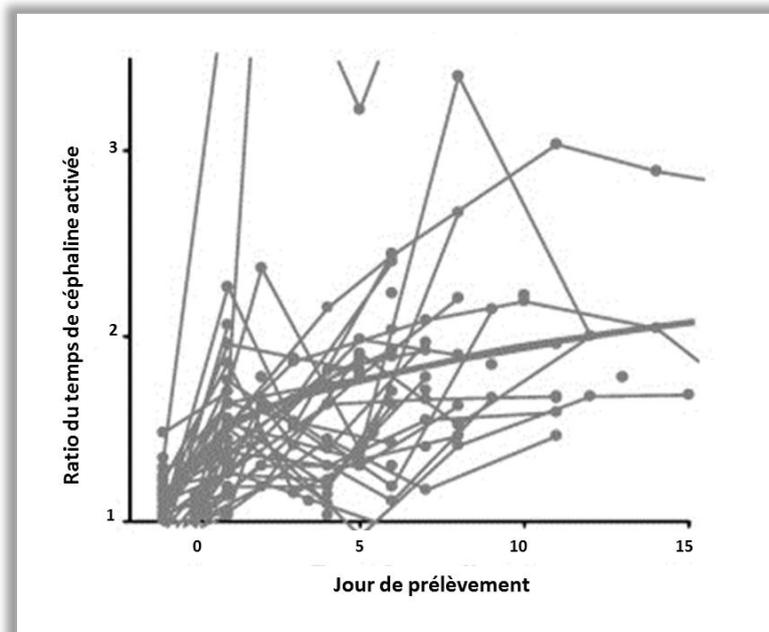


Figure 48 : Variabilité inter-individuelle et intra-individuelle du ratio du temps de céphaline chez les patients traités par dabigatran (238)

2.2. Dabigatran et temps de Quick

2.2.1 Temps de Quick et concentration de dabigatran

Le temps de Quick (TQ) et le taux de prothrombine (TP), qui en dérive, sont relativement peu sensibles au dabigatran (224,234,236). Juqu'à 100 ng/mL, le TQ et le TP sont typiquement dans des valeurs normales (236).

Comme pour le TCA, le TQ est variable selon la sensibilité du réactif utilisé (224).

L'expression du TQ en *International Rationalized Ratio* (INR) chez un patient traité par dabigatran ne doit pas être utilisé (140,234). En effet, l'*International Sensitivity Index* (ISI) des thromboplastines utilisées pour le calcul de l'INR est déterminé à partir de plasmas issus de patients traités par AVK dont les facteurs vitamine K dépendants (II, VII et X) sont hypogammacarboxylés. Le dabigatran ayant une activité anti-IIa directe, la variabilité inter-laboratoires du TQ exprimé en INR chez un patient traité par dabigatran est, en pratique, accrue par rapport à celle du TQ. Enfin, l'expression du TQ en INR est de nature à semer la confusion dans l'esprit des prescripteurs : ni les

zones thérapeutiques de sécurité et d'efficacité d'INR établies et validées pour les patients traités par AVK, ni les seuils de sécurité (INR inférieur à 1,5) autorisant un acte invasif chez un patient sous AVK ne s'appliquent au dabigatran.

2.2.2 Temps de Quick et heure de la dernière prise de dabigatran

Le TQ est d'autant plus allongé que la dose est forte (126). Les effets restent toujours présents plus de 8 heures après l'administration pour les doses supérieures à 50 mg (126).

2.2.3 Temps de Quick et variabilité inter-individuelle de l'effet du dabigatran

Comme pour le TCA, il existe de grandes variations dans les résultats du TQ du fait de la variabilité des concentrations de dabigatran d'un patient à un autre.

2.3. Dabigatran et temps de thrombine

De la même manière que les autres inhibiteurs directs de la thrombine (239–241), le dabigatran prolonge également le temps de thrombine (TT). Ce test y est extrêmement sensible. La normalité d'un TT indique de façon certaine l'absence complète de dabigatran circulant (237).

Mais, il se retrouve perturbé même en cas de concentrations négligeables de dabigatran, ce qui paraît peu pertinent en pratique clinique : il n'est probablement pas nécessaire pour la majorité des situations et retarde la décision d'une intervention invasive (224,235).

Pour des concentrations de dabigatran atteignant la zone thérapeutique, le TT dépasse souvent le temps maximum de mesure par les techniques automatisées (110).

2.4. Dabigatran et dosages des facteurs II, V et X

Les dosages des facteurs de la coagulation II, V et X sont perturbés en cas de présence plasmatique de dabigatran (242,243) : il y a une sous-estimation des taux circulants, ce qui peut être responsable d'une interprétation erronée des résultats.

3. Etudes du rivaroxaban sur les tests de la coagulation

3.1. Rivaroxaban et temps de céphaline activée

3.1.1 Temps de céphaline activée et concentration de rivaroxaban

Le TCA est relativement sensible au rivaroxaban. L'allongement du TCA est proportionnel à la dose administrée (Figure 49) (150,157,192,244,245).

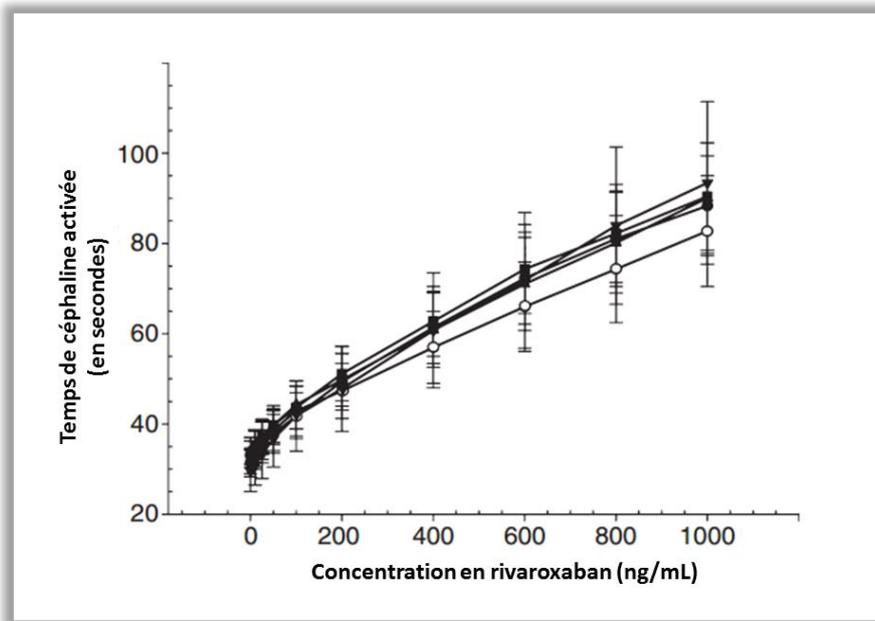


Figure 49 : Effet du rivaroxaban sur le temps de céphaline activée chez 10 individus sains, à l'aide de 5 réactifs différents (245)

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

A de faibles concentrations de rivaroxaban (inférieures à 50 ng/mL), le TCA est moins sensible au rivaroxaban qu'au dabigatran pour une concentration plasmatique équivalente (237). Ainsi, dans ce travail, pour des concentrations de 25 ng/mL, le ratio du TCA est inférieur ou égal à 1,20, quel que soit le réactif utilisé (Triniclot aPTT HS[®], Actin FSL[®], PTT-Automate[®], APTT-SP[®] et DG-APTT[®]) (245).

A concentrations élevées, il existe une grande variabilité de réponse sur le TCA ; certains auteurs estiment que le TCA peut être utile pour évaluer l'état hémostatique devant une nécessité thérapeutique d'un risque invasif à risque hémorragique (245,246) :

- un ratio de TCA compris entre 1,2 et 1,5 est considéré comme correspondant à des concentrations de rivaroxaban de 30 à 200 ng/mL ;

- un ratio du TCA supérieur à 1,5 correspond à des concentrations de rivaroxaban supérieures à 200 ng/mL.

Enfin, il existe, comme pour le dosage du dabigatran, une variabilité de sensibilité dans la perturbation du TCA en fonction des couples automates-réactifs utilisés (Figure 50) (247).

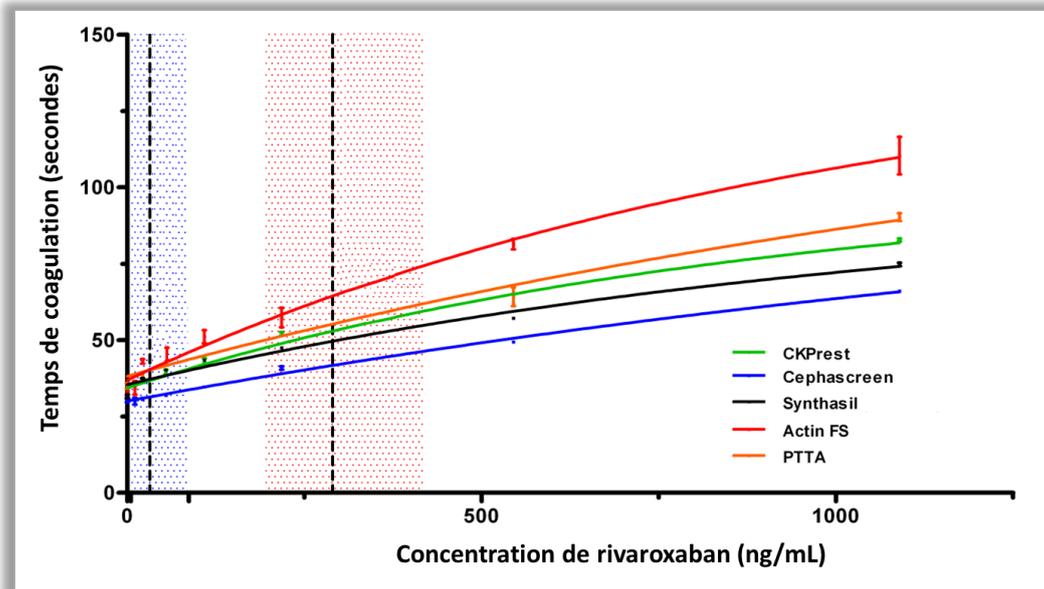


Figure 50 : Influence du rivaroxaban sur le temps de céphaline activée (247)

Il existe un allongement du temps de céphaline activée dépendant de la concentration de rivaroxaban. On remarque une perte de linéarité pour des concentrations élevées de rivaroxaban. De plus, il existe une variabilité de sensibilité selon les réactifs utilisés. La zone bleue représente la concentration attendue de rivaroxaban dans l'indication d'une prévention thromboembolique après chirurgie orthopédique (5^{ème} et 95^{ème} percentiles). La zone rouge représente l'intervalle de concentrations de rivaroxaban attendue dans le cadre d'une fibrillation atriale (5^{ème} et 95^{ème} percentiles). Les pointillés au sein de ces 2 intervalles représentent leur médiane respective.

3.1.2 Temps de céphaline activée et variabilité inter-individuelle de l'effet du rivaroxaban

Pour un patient traité à 20 mg par jour, les valeurs de concentrations de rivaroxaban indiquées dans le résumé des caractéristiques sont les suivantes : concentration moyenne au pic à 215 ng/mL (minimale à 22 ng/mL, maximale à 535 ng/mL) et concentration résiduelle moyenne à 32 ng/mL (minimale à 6 ng/mL, maximale à 239 ng/mL) (152).

Il existe donc une zone thérapeutique extrêmement large d'un patient à l'autre, ce qui est responsable d'une perturbation patient-dépendant dans l'allongement du TCA.

3.1.3 Temps de céphaline activée et heure de dernière prise de rivaroxaban

Chez les patients recevant 20 mg de rivaroxaban par jour, le ratio du TCA au pic est proche de 1,5-2, et, en concentration résiduelle avant la nouvelle prise, le TCA n'est pas significativement allongé (245,248).

3.2. Temps de Quick et concentration de rivaroxaban

3.2.1 Temps de Quick et concentration de rivaroxaban

Le temps de Quick (TQ) est décrit comme sensible à l'effet du rivaroxaban (157), avec, chez les sujets traités, un allongement du TQ proportionnel à la concentration circulante, variable selon le réactif utilisé (192,247).

Néanmoins, cette variabilité de réponse est très faible pour des concentrations de 25 ng/mL, et entre 30 et 50 ng/mL, le ratio M/T (ratio malade/témoin) obtenu avec le TQ reste inférieur ou égal à 1,20 (247). A l'inverse, une concentration de rivaroxaban de 150 ng/mL induit un allongement du TQ avec un ratio M/T entre 1,2 et 1,4 selon le réactif utilisé (192).

De la même manière que le dabigatran, l'allongement du TQ est variable en fonction des réactifs de thromboplastine calcique utilisés (Figure 51) (192,217,247). Il existe une grande variabilité inter-réactif thromboplastine qui peut aller jusqu'à 40% (217).

L'expression en *International Rationalized Ratio* (INR) accroît la variabilité inter-laboratoires du TQ et, bien qu'une adaptation de l'INR ait été proposée en cas de traitement par rivaroxaban, elle n'est pas réalisable en pratique. Il faut réserver l'utilisation de l'INR à la surveillance des traitements par AVK pour laquelle il a été conçu il y a des années. Enfin, la zone thérapeutique d'INR entre 2 et 3 établie pour les AVK ne s'applique pas au rivaroxaban (169).

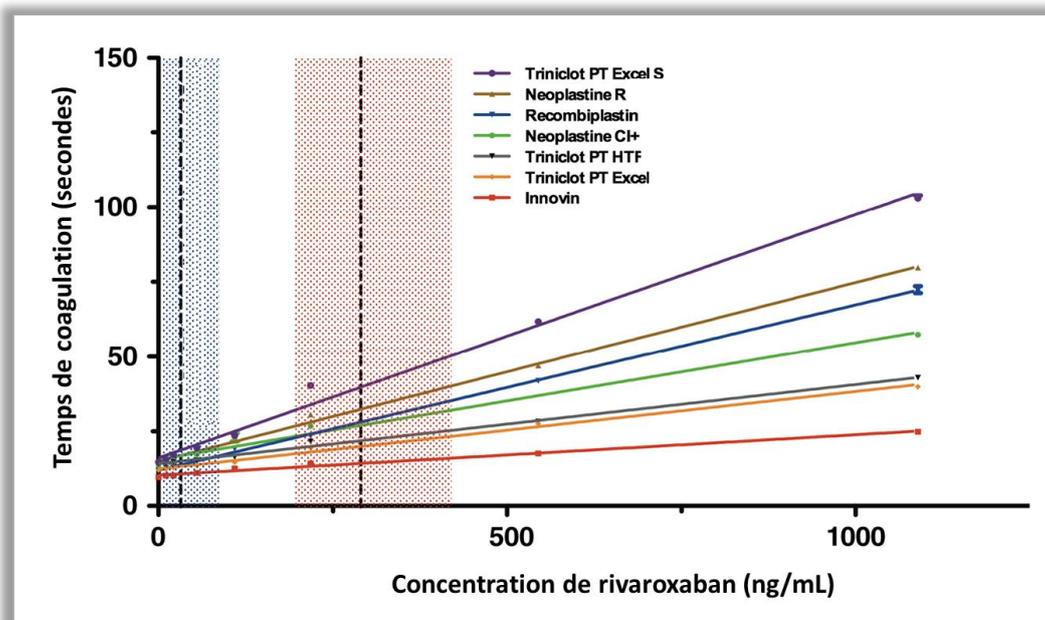


Figure 51 : Influence du rivaroxaban sur le temps de Quick (247)

L'allongement du TQ est proportionnel à la quantité de rivaroxaban dosée, mais il est variable en fonction de la thromboplastine utilisée. Il existe un temps de coagulation du TQ dépendant de la concentration de rivaroxaban. La sensibilité du TQ est fonction du réactif de thromboplastine calcique utilisé. Ici, le réactif Triniclot PT Excel S® est le plus sensible tandis que l'Innovin® semble être le moins affecté par la présence de rivaroxaban circulant. La zone bleue représente la concentration attendue de rivaroxaban dans l'indication d'une prévention thromboembolique après chirurgie orthopédique (5^{ème} et 95^{ème} percentiles). La zone rouge représente l'intervalle de concentrations de rivaroxaban attendues dans le cadre d'une fibrillation atriale (5^{ème} et 95^{ème} percentiles). Les pointillés au sein de ces deux intervalles représentent leur médiane respective.

3.2.2 Temps de Quick et variabilité inter-individuelle de l'effet du rivaroxaban

Chez les patients traités par rivaroxaban, on constate de grandes différences dans les résultats du TQ d'un sujet à l'autre du fait de sa fenêtre thérapeutique extrêmement large, comme l'ont montré les études de doses de phase II pour la prévention thromboembolique après chirurgie de la hanche (Figure 52) (238,249).

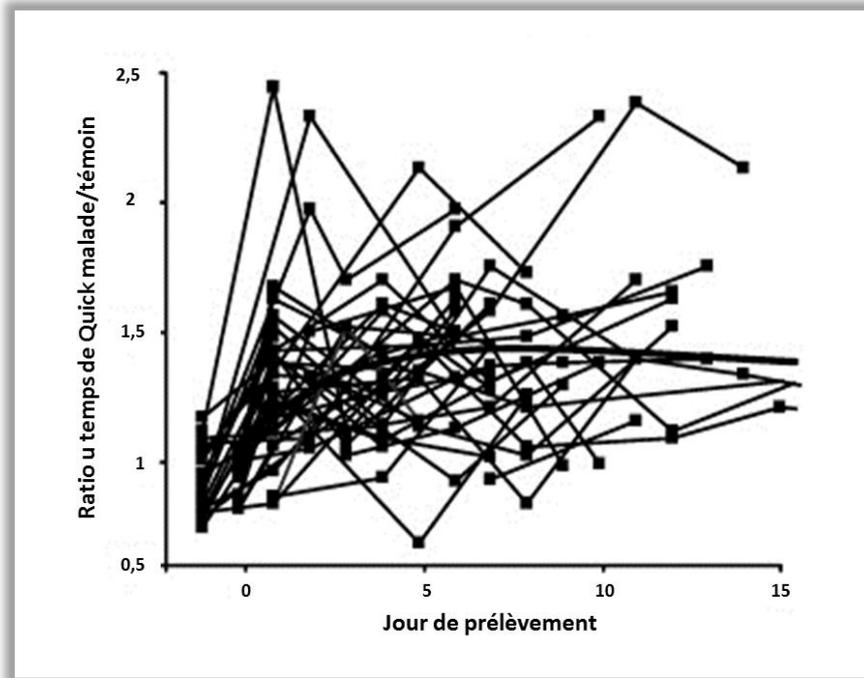


Figure 52 : Variabilité inter-individuelle du ratio du temps de Quick patient/témoin chez les patients traités par rivaroxaban (238)

3.2.3 Temps de Quick et heure de la dernière prise de rivaroxaban

Du fait de sa demi-vie courte (7 à 13 heures (150,152,157–160)) et d'une prise unique quotidienne (excepté en début du traitement curatif d'une TVP ou d'une EP) (169), les valeurs de l'activité anti-Xa dosée varient en fonction de l'heure de la dernière prise du médicament. Les résultats du TQ sont par conséquent plus ou moins affectés au cours de la journée chez un même patient.

3.3. Rivaroxaban et temps de thrombine

Le rivaroxaban ne présente pas d'effet sur le TT (Figure 53) (237,247).

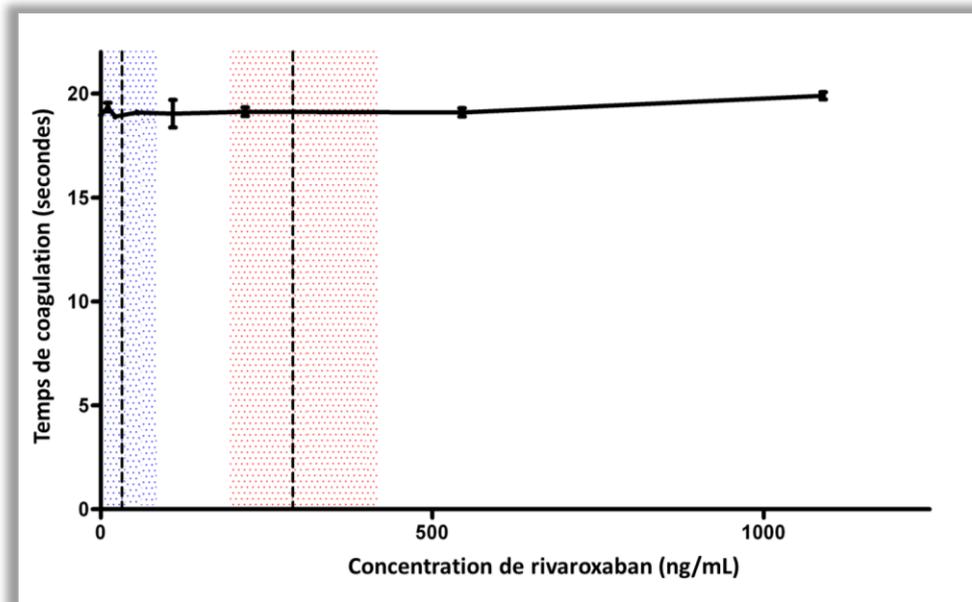


Figure 53 : Influence du rivaroxaban sur le temps de thrombine (247)

Le rivaroxaban n'a pas d'effet sur le temps de thrombine quelle que soit sa concentration dans le plasma dans cette étude. La zone bleue représente la concentration attendue de rivaroxaban dans l'indication d'une prévention thromboembolique après chirurgie orthopédique (5^{ème} et 95^{ème} percentiles). La zone rouge représente l'intervalle de concentrations de rivaroxaban attendue dans le cadre d'une fibrillation atriale (5^{ème} et 95^{ème} percentiles). Les pointillés au sein de ces 2 intervalles représentent leur médiane respective.

3.4. Rivaroxaban et dosages des facteurs II, V et X

La présence de rivaroxaban est responsable d'une sous-estimation du dosage des facteurs des facteurs II, V et X du fait d'un allongement des temps de coagulation (242,250).

PARTIE E : Etude locale au Centre Hospitalo-Universitaire de Limoges

1. Introduction

Les AOD ont des effets plus ou moins marqués sur les tests classiques de coagulation. Pour résumer, le TCA est très sensible au dabigatran et beaucoup moins sensible au rivaroxaban. Au contraire, le TQ n'est que peu influencé par le dabigatran et est très sensible au rivaroxaban. De plus, il existe une grande variabilité des résultats du TQ et du TCA en fonction du couple automate-réactif utilisé (251). Le TT est, quant à lui, très sensible au dabigatran et il n'est pas perturbé par la présence de rivaroxaban.

Bien que ces tests soient perturbés par les AOD (excepté le TT en cas de traitement par rivaroxaban), ils ne peuvent être utilisés en l'état pour évaluer le taux de produit anticoagulant circulant : TCA, TP et TT fournissent des informations plus qualitatives que quantitatives (218,252). L'une des principales raisons est l'existence d'un effet plateau pour les hautes doses, qu'il s'agisse du TCA pour le dabigatran ou du TQ pour le rivaroxaban. L'expression du TQ en INR n'améliore pas l'intérêt du TQ dans cette indication. Enfin, le TT est bien trop sensible au dabigatran.

Ainsi, ce sont donc les tests spécifiques basés sur la détermination de l'activité anti-IIa, pour le dabigatran, et l'activité anti-Xa, pour le rivaroxaban, qui doivent être privilégiés en première intention (224,253). D'après les propositions du GIHP, une concentration plasmatique inférieure à 30 ng/mL semble compatible avec une chirurgie non programmée sans augmentation du risque hémorragique (224). Le choix de ce seuil repose sur les demi-vies du dabigatran et du rivaroxaban, et des données issues des études RE-LY (254) and ROCKET AF (225).

Les propositions du GIHP et les recommandations du *British Committee for Standards in Haematology* ne rejettent néanmoins pas totalement l'utilisation du TCA ou du TQ pour évaluer l'effet biologique des AOD (224,253,255). Ainsi, les auteurs considèrent que dans la mesure où le laboratoire a évalué la sensibilité de son réactif TCA ou TQ aux AOD, au mieux à l'aide de calibrants commerciaux, il est possible d'utiliser le TCA pour déterminer en urgence une intensité relative d'anticoagulation par dabigatran. Le TCA ne peut par contre pas être utilisé pour déterminer le taux circulant du produit. Pour rivaroxaban, le TQ peut être utilisé dans les mêmes conditions.

Un TCA normal permettrait d'affirmer l'absence d'effet anticoagulant significatif lié au dabigatran (taux circulants inférieurs à 20 ou 30 ng/mL). Schématiquement, un ratio de TCA ou de TQ inférieur à 1,2 corrèle assez bien avec l'absence d'effet biologique notable (224,253).

Le degré d'allongement du TCA donne une indication de la concentration plasmatique de dabigatran : un ratio du TCA inférieur ou égal à 1,5 mais supérieur à 1,2 correspondrait à des concentrations de 30 à 200 ng/mL ; un ratio du TCA supérieur à 1,5 traduirait des concentrations

supérieures à 200 ng/mL, soit la concentration maximale (230). Associé au TQ, le bilan standard d'hémostase pourrait évaluer le délai à attendre avant une chirurgie en urgence, et le traitement d'antagonisation à envisager en cas d'impossibilité de retarder le geste (Figure 54) (224).

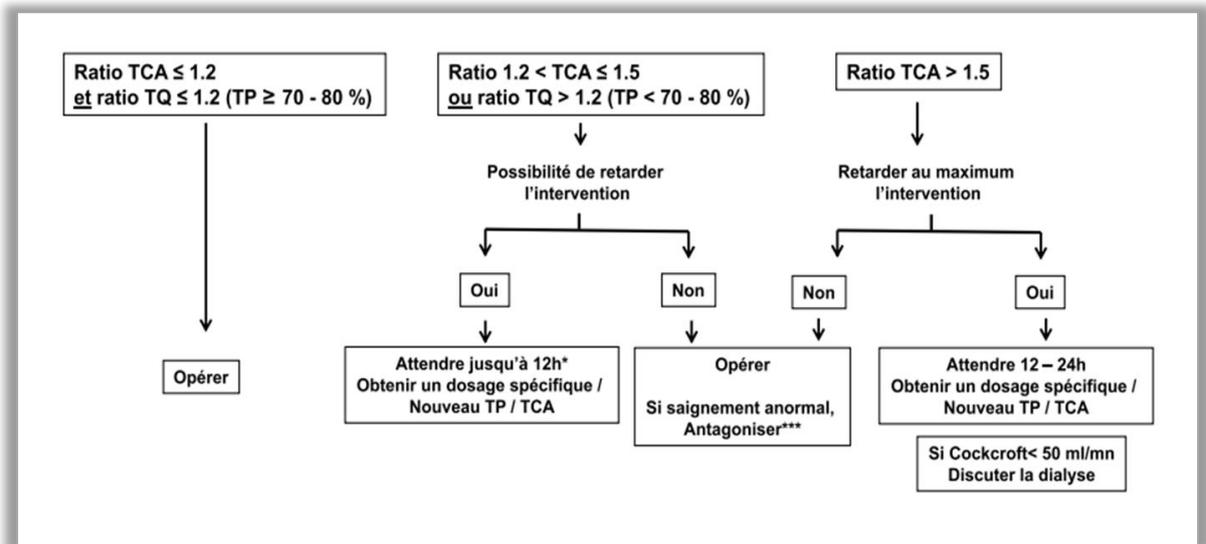


Figure 54 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par dabigatran selon un schéma « curatif », sur la base de la détermination du taux de prothrombine et du temps de céphaline activée (224)

Il s'agit d'une solution dégradée proposée par le GIHP en cas d'indisponibilité immédiate du dosage spécifique de dabigatran. L'association d'un TCA et d'un TP normaux autorise l'intervention chirurgicale. Dans le cas contraire, plusieurs possibilités sont possibles en fonction de l'intensité des perturbations des tests et de l'urgence chirurgicale : 1) attendre la normalisation du TCA et du TP ; 2) opérer et antagoniser si nécessaire par l'administration de concentrés de complexe prothrombinique ou de FEIBA®, 3) dialyser (224).

En ce qui concerne le rivaroxaban, pour des concentrations inférieures à 50 ng/mL, le TP peut être normal (supérieur ou égal à 70%) tandis qu'une activité anti-Xa plus importante sera responsable d'une diminution du TP (192,247). Un ratio de TCA compris entre 1,2 et 1,5 est considéré comme correspondant à des concentrations de rivaroxaban de 30 à 200 ng/mL ; un ratio du TCA supérieur à 1,5 correspond à des concentrations de rivaroxaban supérieures à 200 ng/mL (245,246). Ainsi, le GIHP a émis la proposition suivante : la combinaison d'un TCA normal et d'un TQ (ou TP) normal permettrait de conclure avec une relative fiabilité que la concentration plasmatique de rivaroxaban est inférieure à 30 ng/mL, compatible avec une intervention chirurgicale en urgence (224).

Enfin, un traitement par dabigatran ou rivaroxaban interfère dans le dosage des facteurs de la coagulation et sous-estime les taux circulants, ce qui peut entraîner des interprétations erronées de l'état de coagulation (243,250).

L'objectif principal de notre étude a été de vérifier que, au CHU de Limoges, la normalité du bilan standard de coagulation (incluant TCA et TP) permettrait d'exclure une concentration efficace de rivaroxaban ou de dabigatran, autorisant une chirurgie en toute sécurité hémostatique.

Les objectifs secondaires étaient multiples : il s'agissait de déterminer les valeurs de TCA, TP, TT que l'on peut attendre chez un patient normo-anticoagulé par AOD, de définir des valeurs seuils à partir desquelles on peut soupçonner un « sous-dosage » (dans le cadre d'une mauvaise observance thérapeutique par exemple), ou un risque hémorragique accru. Nous avons également cherché à évaluer l'intensité des perturbations dans les dosages des facteurs II, V et X chez les patients traités sous AOD.

2. Matériels et méthode

Les données dans cette étude concernent les patients traités par dabigatran ou rivaroxaban hospitalisés au CHU de Limoges, sur la période allant de juin à décembre 2013.

Pour être inclus dans ce travail, un bilan d'hémostase devait avoir été demandé par le clinicien en charge du patient.

La notion de traitement anticoagulant par AOD était obtenue grâce à la rédaction correcte du bon de prescription, ou bien par appel téléphonique au service prescripteur devant une perturbation des résultats d'examens d'hémostase.

Pour chaque patient, le TCA, le TP et éventuellement le TT (notamment chez les patients traités par dabigatran) étaient dosés. Les réactifs utilisés étaient le PTT-A® (Stago®) pour le TCA, la Neoplastine® CI Plus (Stago®) pour le TP et le STA®-Thrombin 10 (Stago®) pour le TT.

Après rendu des résultats d'hémostase (TCA, TP, et éventuellement TT), les plasmas des patients étaient congelés à -20°C pour la réalisation d'examens biologiques supplémentaires :

- les dosages du facteur II (STA®-Deficient II (Stago®)), du facteur X (STA®-Deficient X (Stago®)), et du facteur V (STA®-Deficient V (Stago®)), avec pour chacun d'eux l'utilisation de Neoplastine® CI Plus (Stago®) en tant que réactif déclenchant ;
- le dosage plasmatique du dabigatran par dTT (réactif Hemoclot Thrombin-Inhibitor® (Hyphen BioMed®) et le dosage de la concentration plasmatique de rivaroxaban par mesure de l'activité anti-Xa (réactif STA®-Liquid Anti-Xa (Stago®)). Les limites inférieures de linéarité étaient de 35 ng/mL pour le dosage du dabigatran et 20 mg/mL pour le rivaroxaban.

Toutes les analyses étaient effectuées sur l'automate de coagulation STA-R Evolution® Expert Series (Stago®).

L'âge, le sexe, le service prescripteur étaient notés.

Le bon de prescription était mis de côté pour examen des éventuels renseignements cliniques mentionnés.

De manière systématique, les services prescripteurs ont été appelés afin de connaître la posologie du traitement anticoagulant, l'indication du bilan d'hémostase, l'indication du traitement anticoagulant et le motif d'hospitalisation.

De plus, une consultation du dossier clinique sur le serveur informatique de dossier médical commun était réalisée afin de compléter les renseignements cliniques et thérapeutiques non obtenus par téléphone.

Enfin, à l'aide de Cyberlab (serveur des résultats biologiques au CHU de Limoges), le débit de filtration glomérulaire évaluée par la clairance de la créatinine calculée selon *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), ainsi que la fonction hépatique évaluée par le dosage de l'enzyme hépatique alanine aminotransférase (ALAT) étaient recueillis pour chaque patient.

Nous n'avons pas calculé la fonction rénale estimée par le calcul de Cockcroft et Gault, pourtant recommandée dans le cadre de la prescription des AOD, dans la mesure où il nous était difficile d'obtenir le poids du patient.

3. Résultats pour le groupe dabigatran

3.1. Population incluse

3.1.1 Nombre de patients et de bilans

Au total, 45 bilans d'hémostase chez 37 patients ont été étudiés dans cette étude.

3.1.2 Age

Dans le groupe dabigatran, 17 patients (46%) étaient âgés de plus de 75 ans et 7 patients (19%) avaient plus de 80 ans (Figure 55).

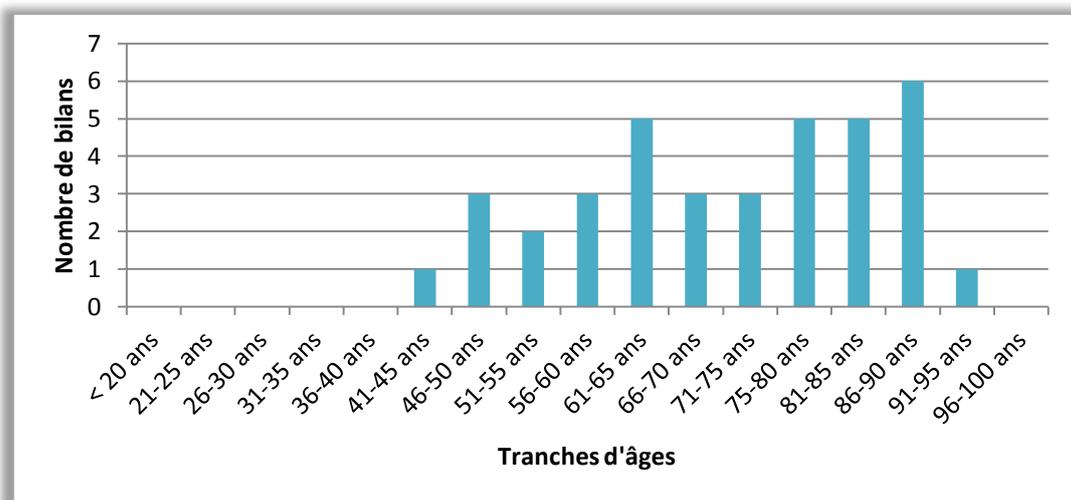


Figure 55 : Répartition des tranches d'âge des patients sous dabigatran

3.1.3 Genre

Il existait dans cette population recrutée une prédominance masculine avec 76% des patients de sexe masculin et 24% des patients de sexe féminin (Figure 56).

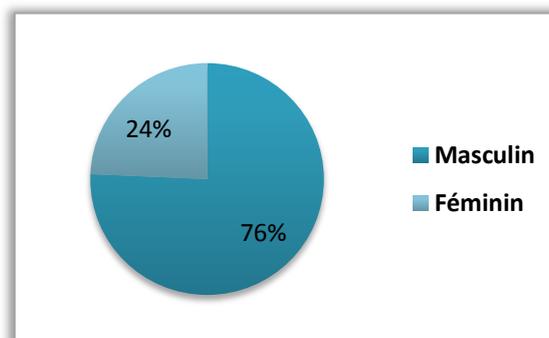


Figure 562 : Répartition du genre des patients sous dabigatran

3.1.4 Services prescripteurs

Les deux principaux services prescripteurs étaient les services des Urgences et les services de Cardiologie (respectivement 29% et 38% des bilans d'hémostase). Les autres demandes (33%) de bilan d'hémostase sous dabigatran émanaient de l'ensemble des services du CHU de Limoges (Figure 57).

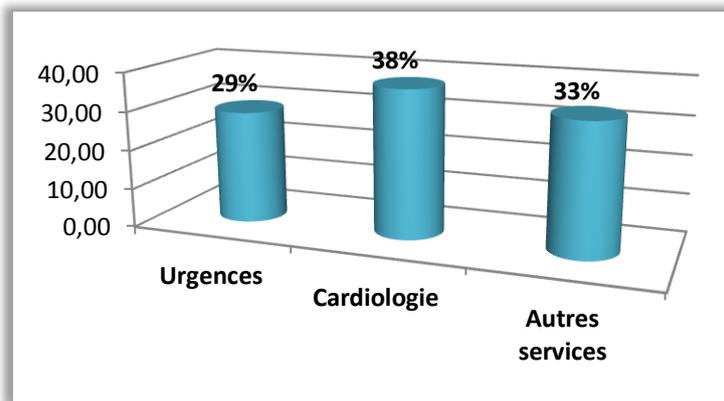


Figure 57 : Services cliniques prescripteurs de bilan d'hémostase sous dabigatran (en %)

3.1.5 Indication du traitement anticoagulant

Le trouble du rythme (TDR) supraventriculaire était le motif principal du traitement anticoagulant des patients sous dabigatran (85% des bilans). Dans 7% des cas, il s'agissait d'un traitement préventif ou d'un traitement curatif de la MTEV. Il n'y avait pas de patients pour lesquels une anticoagulation de prévention thrombotique post-opératoire avait été mise en place. Enfin, dans 8%, le motif d'anticoagulation n'était pas connu (Figure 58).

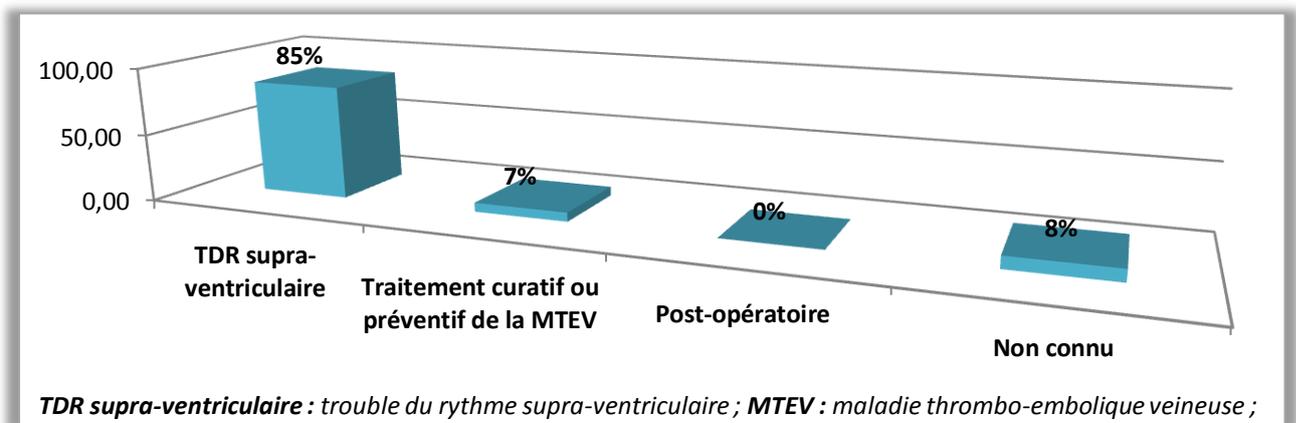


Figure 58 : Motifs du traitement anticoagulant (en %) dans le groupe de patients traités par dabigatran

3.1.6 Indication du bilan d'hémostase

L'examen biologique était demandé dans 26,67% des cas dans le cadre d'un bilan avant un geste invasif et dans 15,56% des cas avant la réalisation d'un geste à risque thrombotique (Figure 59). Dans 6,67% des cas, le patient présentait une symptomatologie hémorragique.

Le bilan était prescrit de manière systématique dans 20% des cas, par exemple devant un patient se présentant aux urgences avec une douleur abdominale ou des symptômes neurologiques.

D'autres justifications du bilan étaient retrouvées dans 31,11% des cas : il pouvait s'agir d'une vérification de l'observance thérapeutique, de la vérification d'absence d'interaction médicamenteuse avec un inhibiteur ou un inducteur de la Pgp, ou encore dans le cadre d'un relais par un anticoagulant par voie parentérale.

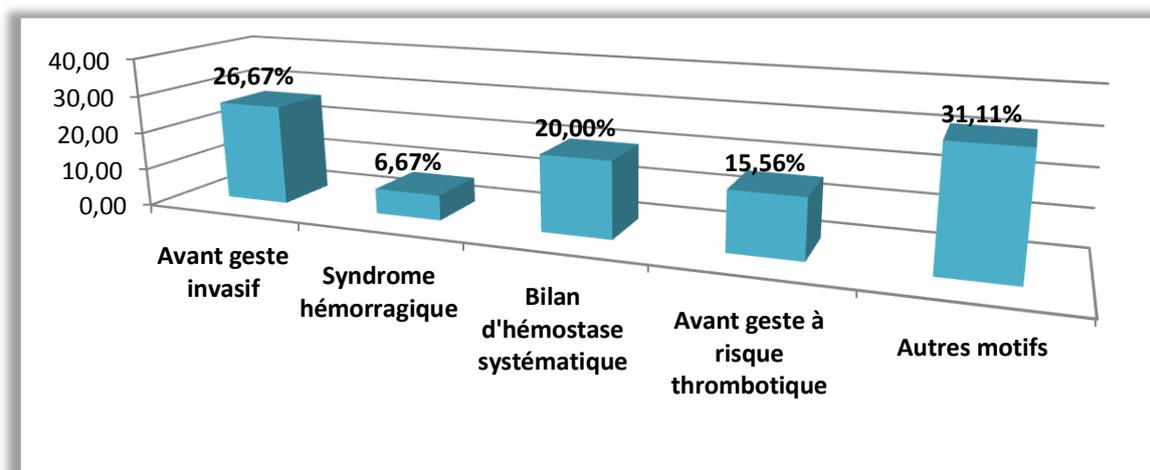


Figure 59 : Motifs du bilan d'hémostase chez les patients traités par dabigatran (en %)

3.1.7 Fonction rénale

Un seul patient (2,32% des bilans sous dabigatran) n'a pas eu d'estimation de sa fonction rénale pendant son hospitalisation.

En ce qui concerne les 44 autres patients, la clairance moyenne de la créatinine déterminée par MDRD était de 62,18 mL/min, la médiane à 61,20 mL/min, le premier quartile à 41,78 mL/min, et le troisième quartile à 75,75 mL/min.

Deux patients présentaient une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min (10,2 mL/min et 15,2 mL/min respectivement). Le premier patient présentait une activité anti-IIa à 116 ng/mL, avec un ratio du TCA à 1,52 et un TP à 56%. Le second patient avait une concentration de

dabigatran à 499,5 ng/mL (ratio du TCA supérieur à 3,75 et TP à 17%). Aucun de ces deux patients ne présentait de symptômes hémorragiques.

3.1.8 Bilan hépatique

Sur les 45 bilans d'hémostase sous dabigatran, un dosage des enzymes hépatiques au cours de l'hospitalisation avait été réalisé chez 22 patients (environ 50%).

Aucune augmentation des ALAT n'était mise en évidence chez ces patients.

3.2. Etude de l'hémostase

3.2.1 Temps de céphaline activée

Dans le groupe dabigatran, les valeurs du ratio du TCA s'étendaient de 0,88 à 2,81. La moyenne dans cette population était à 1,60 (médiane à 1,52 ; premier quartile à 1,39 ; troisième quartile à 1,82).

3.2.2 Temps de Quick

Les résultats du TQ allaient de 12,8 secondes à 40,0 secondes, avec une moyenne à 17,13 secondes, une médiane à 16,60 secondes, le premier quartile à 14,75 secondes et le troisième quartile à 17,85 secondes.

Le TP dans cette population était en moyenne à 64,05%, avec une médiane à 60,00%, le premier quartile à 54%, et le troisième quartile à 77,50%. La valeur minimale était de 17% tandis que la valeur maximale était à 104%.

3.2.3 Temps de thrombine

Le TT a été déterminé pour 32 bilans (soit 74,45 % des cas). Dans 20 cas (62,50%), le TT était supérieur à 120 secondes, et 22 bilans (68,75 %) présentaient un TT supérieur à 100 secondes.

3.2.4 Dosage des facteurs II, V et X (Tableau 7)

Le facteur II était en moyenne dans les valeurs normales à 71,23% (médiane à 70%, premier quartile à 62,50%, troisième quartile à 80,50 %, minimal à 13% et maximal à 102,00%).

Le facteur X présentait les caractéristiques suivantes : moyenne à 76,35%, médiane à 75%, premier quartile à 64%, troisième quartile à 89%, minimal à 38 % et maximal à 127%.

Le facteur V présentait une moyenne et une médiane anormales (respectivement 62,60% et 61,00%). Le premier quartile était à 50,50%, et le troisième quartile à 70,50%.

Parmi les 45 prélèvements, il y en avait 11 (24,44%) qui présentaient à la fois un taux de facteur II et X normaux et une diminution du taux de facteur V. De plus, 5 patients (11,11%) présentaient une diminution des taux de facteurs II, X et V, avec une diminution plus prononcée du taux de facteur V (au moins 10%).

Au total, en se basant sur les dosages des facteurs de la coagulation, 16 patients semblaient présenter une CIVD biologique, ce qui n'était pas le cas d'après les renseignements cliniques obtenus et la négativité de dosages spécifiques de marqueurs de CIVD (dosage de D-dimères et de monomères de fibrine).

Tableau 7 : Résultats des dosages des facteurs II, X et V chez les 45 patients traités par dabigatran

	Moyenne	Médiane	Q1	Q3	Minimal	Maximal
Facteur II (en %)	71,23	70,00	62,50	80,50	13,00	102,00
Facteur X (en %)	76,35	75,00	64,00	89,00	38,00	127,00
Facteur V (en %)	62,60	61,00	50,50	70,50	33,00	111,00

Q1 : premier quartile ; **Q3** : troisième quartile ;

3.2.5 Concentration de dabigatran par mesure de l'activité anti-IIa

Dans le groupe de patients traités par dabigatran, la concentration médiane de l'activité anticoagulante était de 90,06 ng/mL avec le premier quartile à 35,65 ng/mL et le troisième quartile à 164,19 ng/mL.

Globalement, les valeurs du ratio du TCA et du TP étaient d'autant plus affectés que la concentration de dabigatran était importante (Figure 60 et Figure 61).

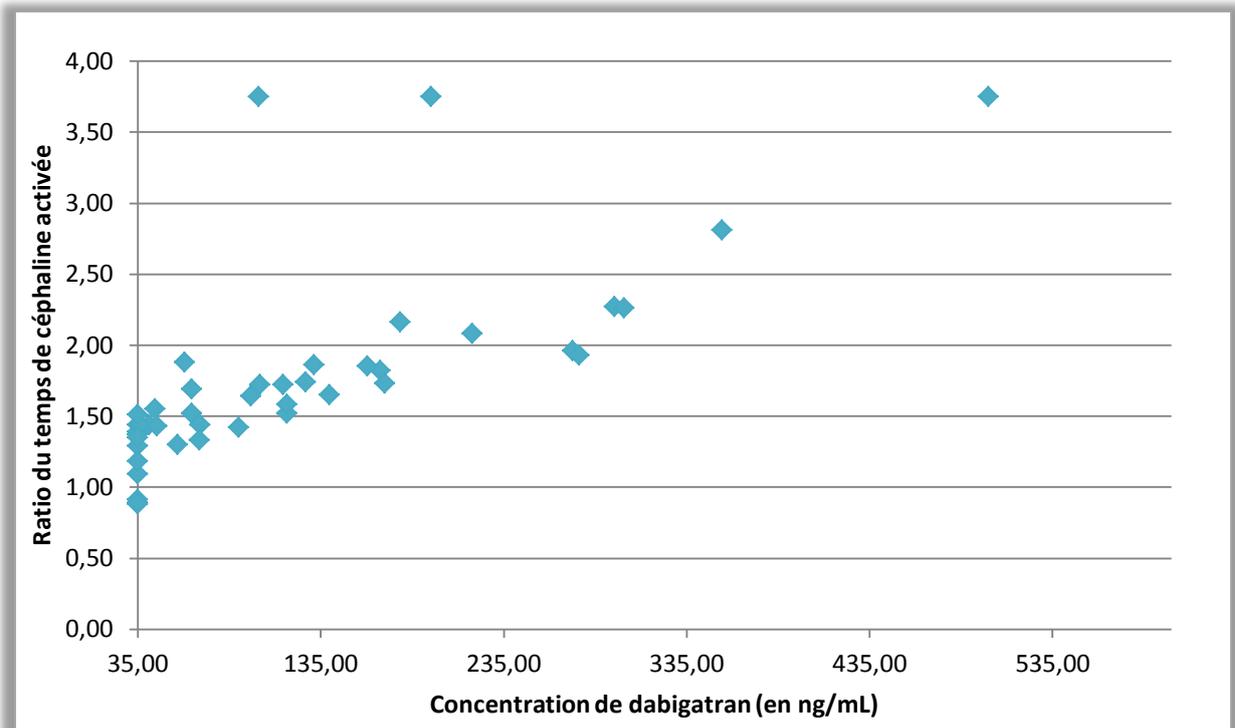


Figure 60 : Dispersion du ratio du temps de céphaline activée en fonction de la concentration en dabigatran pour chacun des 45 bilans étudiés

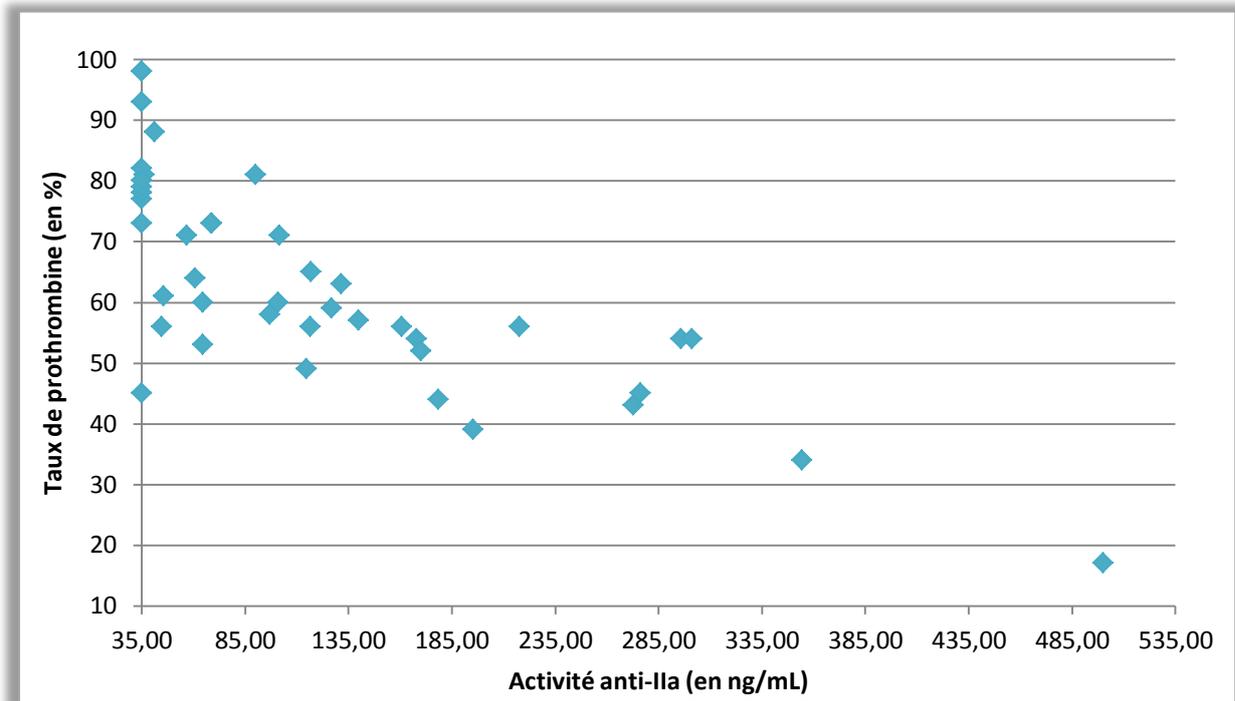


Figure 61 : Dispersion du taux de prothrombine en fonction de la concentration en dabigatran pour chacun des 45 bilans étudiés

3.2.6 Sous-groupe présentant une concentration inférieure à 35 ng/mL de dabigatran

L'activité anti-II du dabigatran était inférieure à 35 ng/mL pour 11 patients (24%). La médiane du ratio du TCA était de 1,29 et celle du TP était à 80%. Aucun de ces patients ne présentait de symptômes hémorragiques.

Parmi ces 11 cas (Tableau 8), 5 patients présentaient un ratio du TCA et un TP anormaux. Quatre d'entre eux avaient un temps de thrombine allongé.

Les 6 autres patients avaient soit un ratio du TCA allongé (5 cas), ou bien à la fois une perturbation du ratio du TCA et un TP diminué (dont un patient hospitalisé pour un syndrome infectieux avec décompensation cardiaque et congestion veineuse hépatique). La médiane du ratio du TCA et la médiane du TP étaient respectivement de 1,38 et 78% pour ces 6 patients.

Tableau 8 : Résultats des tests de coagulation (TP et TCA) et les symptômes hémorragiques associés chez les patients dont la concentration de dabigatran est inférieure à 35 ng/mL (n = 11)

	Nombre et pourcentage de patients	Nombre de patients ayant présenté un saignement (n = 0)
TCA < 1,2 Et TP > 70%	5 (45%)	0
TCA < 1,2 Et TP < 70%	0 (0%)	0
TCA > 1,2 Et TP > 70%	5 (45%)	0
TCA > 1,2 Et TP < 70%	1 (9%)	0

3.2.7 Sous-groupe présentant une concentration supérieure à 35 ng/mL de dabigatran

Une concentration de dabigatran supérieure à 35 ng/mL était retrouvée pour 34 échantillons (75%). Aucun de ces patients n'avait à la fois un ratio du TCA et un TP normaux.

Tous les plasmas montraient un TCA allongé, et 26 d'entre eux (76,5%) étaient associés à un TP diminué, ce qui signifie que le ratio du TCA est effectivement plus sensible que le TP dans la détection de l'activité anticoagulante du dabigatran (Tableau 9).

Seulement 3 patients avaient des symptômes hémorragiques, et chacun d'entre eux avait à la fois un allongement du TCA et une diminution du TP.

Tableau 9 : Résultats des tests de coagulation (TP et TCA), et les symptômes hémorragiques associés chez les patients dont la concentration de dabigatran est supérieure ou égale à 35 ng/mL

	Nombre et pourcentage de patients	Médiane de l'activité anti-IIa (en ng/mL) [Q1 ; Q3]	Nombre de patients ayant présenté un saignement (n = 3)
TCA < 1,2 Et TP > 70%	0 (0%)	/	/
TCA < 1,2 Et TP < 70%	0 (0%)	/	/
TCA > 1,2 Et TP > 70%	8 (23,53%)	68,76 [52,93 ; 92,95]	0
TCA > 1,2 Et TP < 70%	26 (76,47%)	135,57 [104,40 ; 212,18]	3

3.2.8 Sous-groupe présentant un ratio du temps de céphaline activée compris entre 1,2 et 1,5

Sur les 45 échantillons du groupe dabigatran, 13 (28,88%) avaient un allongement du ratio du TCA supérieur à 1,2 mais inférieur à 1,5. La médiane de concentration de dabigatran y était de 41,27 ng/mL, avec des activités anti-IIa jusqu'à 101,02 ng/mL pour la valeur la plus haute.

Parmi ces 13 patients, 8 patients (61,54%) présentaient une activité anti-Xa supérieure à 35 ng/mL (médiane à 56,82 ng/mL).

L'activité anti-IIa des 5 derniers patients était inférieure à 35 ng/mL.

3.2.9 Sous-groupe présentant un ratio du temps de céphaline activée supérieur ou égal à 1,5

L'allongement du ratio du TCA supérieur ou égal à 1,5 était retrouvé pour 27 plasmas (60,00%). La médiane de concentration de dabigatran était de 131,39 ng/mL (premier quartile à 107,62 ng/mL et troisième quartile à 206,59 ng/mL).

Un seul patient avait une activité anti-IIa inférieure 35 ng/mL.

Sur les 26 autres prélèvements, 20 patients (76,92%) avaient une concentration de dabigatran inférieure à 200 ng/mL (médiane à 116,58 ng/mL).

Concernant les 6 derniers patients (23,08%), la médiane de dabigatran plasmatique dosé était à 298,42 ng/mL, avec une valeur maximale de 499,5 ng/mL.

4. Résultats pour le groupe rivaroxaban

4.1. Population incluse

4.1.1 Nombre de patients et de bilans

Un total de 103 bilans d'hémostase chez 79 patients traités par rivaroxaban a été étudié.

4.1.2 Age

Parmi les 79 patients, 29 patients (37%) étaient âgés de plus de 75 ans dont 19 (24%) avaient plus de 80 ans (Figure 62).

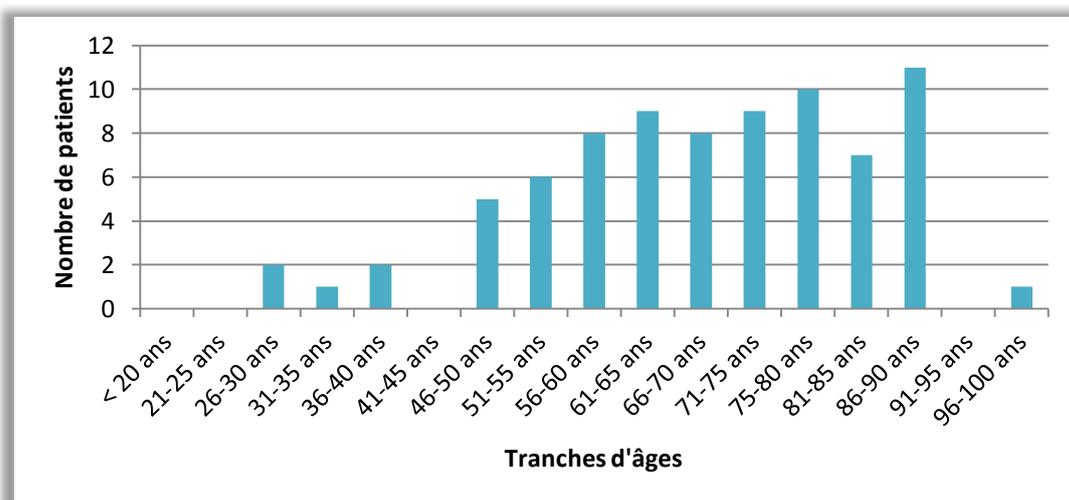


Figure 62 : Répartition des tranches d'âges dans le groupe rivaroxaban

4.1.3 Genre

De la même manière que dans le groupe dabigatran, il existait parmi les patients traités par rivaroxaban, une prédominance des patients de sexe masculin (61% d'hommes contre 39% de femmes) (Figure 63).

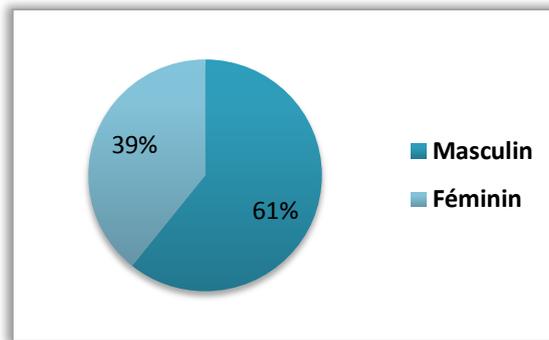


Figure 63 : Répartition du genre des patients recrutés sous rivaroxaban

4.1.4 Services prescripteurs

Deux services cliniques apparaissent comme les principaux prescripteurs de bilans d'hémostase des patients sous rivaroxaban. Il s'agissait du service des Urgences (26%) et des services de Cardiologie (28%) (Figure 64).

L'ensemble des autres services du CHU prescrivait également des bilans de coagulation chez les patients sous rivaroxaban mais de manière moins fréquente.

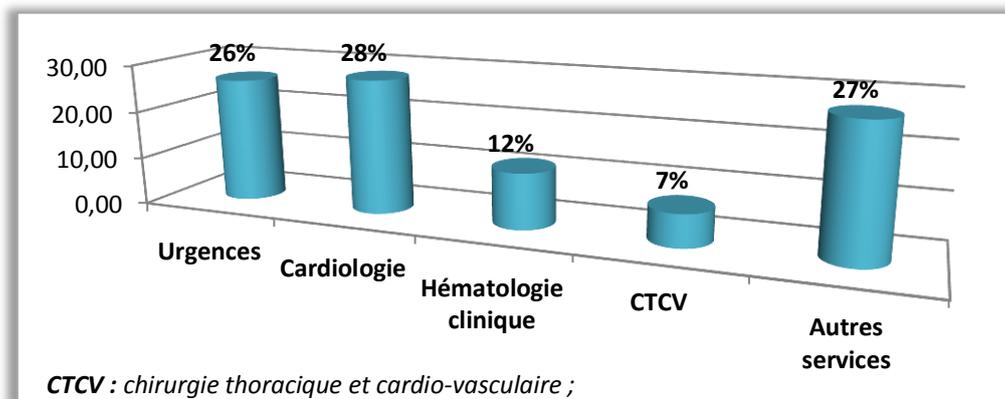


Figure 64 : Répartition des services cliniques prescripteurs de bilan d'hémostase (en %) chez les patients traités par rivaroxaban

4.1.5 Indication du traitement anticoagulant

Le principal motif d'anticoagulation était un TDR supra-ventriculaire (77%) (Figure 65) ; il s'agissait le plus souvent d'une FA ou d'un flutter atrial. Dans 19% des cas, les patients recevaient le rivaroxaban suite à une TVP ou une EP. Dans 2% des cas, il s'agissait d'une anticoagulation préventive post-opératoire après une chirurgie orthopédique.

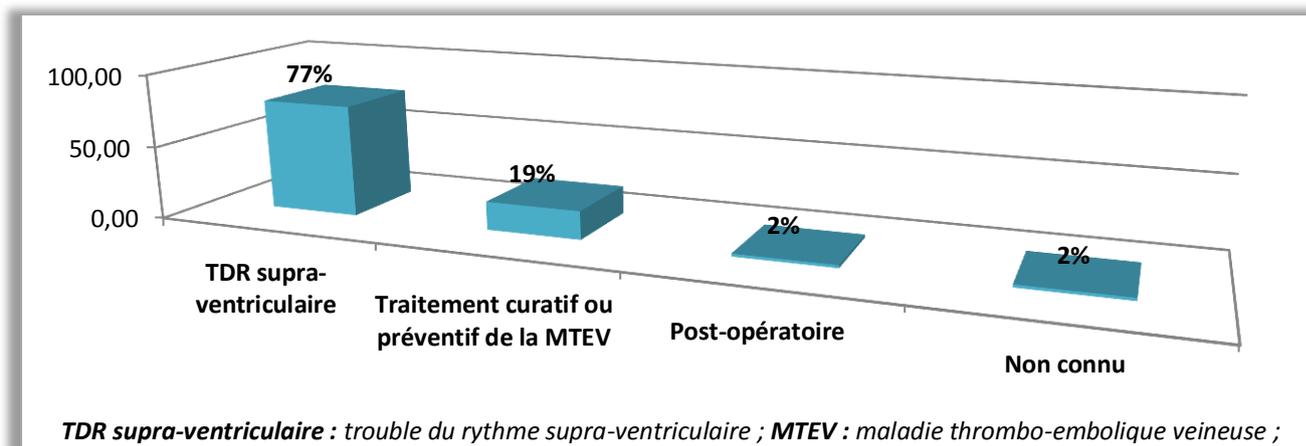


Figure 65 : Motifs du traitement anticoagulant (en %) parmi les patients traités par rivaroxaban

4.1.6 Indication du bilan d'hémostase

Le bilan d'hémostase pouvait être réalisé dans le cadre de nombreuses indications (Figure 66). Il pouvait être réalisé avant la réalisation d'un geste, soit invasif (28%), soit à risque thrombotique (5%).

Dans 27% des cas, les analyses étaient demandées de manière systématique par habitude des services cliniques devant tout patient « entrant » ou devant un patient recevant un traitement anticoagulant.

Dans 14%, la prescription était réalisée en raison d'un saignement.

Il existait d'autres motifs variés (26%) pour lesquels les services cliniques justifiaient leur prescription : insuffisance rénale, bilan de thrombose (recherche d'un anticoagulant circulant et de déficit en inhibiteurs de la coagulation), suspicion d'interaction médicamenteuse, bilan hépatique, bilan de relais avec un autre traitement anticoagulant.

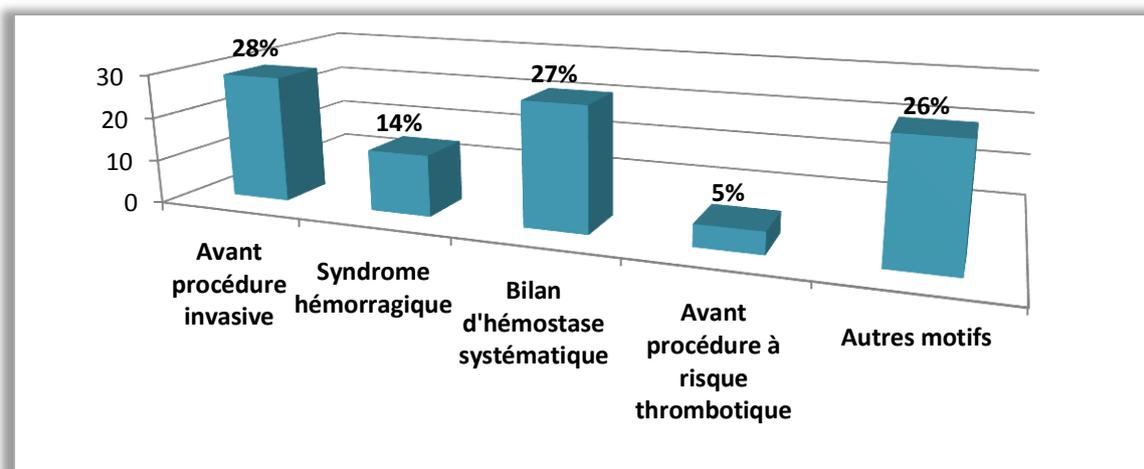


Figure 66 : Motifs du bilan d'hémostase (en %) dans le groupe de patients traités par rivaroxaban

4.1.7 Bilan rénal

L'exploration de la fonction rénale par dosage de la créatinine et calcul de la clairance par MDRD était associée aux bilans d'hémostase par le service clinique chez 11,65% (12 patients sur 103).

La médiane de la fonction rénale calculée selon MDRD dans la population de patients traités par rivaroxaban était de 64,70 mL/min, avec le premier quartile à 50,48 mL/min, et le troisième quartile à 81,78 mL/min.

Un seul patient présentait un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min : il s'agissait d'une patiente de 96 ans hospitalisée pour une anémie à 6 g/dL. L'anémie était en partie liée à un saignement digestif occulte. Sa fonction rénale était évaluée à 28,9 mL/min, la concentration plasmatique de rivaroxaban était de 349,20 ng/mL, le ratio du TCA à 1,22 et le TP à 41%.

4.1.8 Bilan hépatique

Un dosage des transaminases hépatiques était réalisé au cours de l'hospitalisation des patients pour 68 des 103 bilans d'hémostase. Sur l'ensemble des bilans hépatiques, un seul patient présentait une perturbation du bilan biologique hépatique avec des ALAT à 124 unités internationales/litre (UI/L) (valeurs normales inférieures à 42 UI/L). L'activité anti-Xa du rivaroxban était dosée à 77,04 ng/mL et le patient ne présentait pas de symptômes hémorragiques.

4.2. Etude de l'hémostase

4.2.1 Temps de céphaline activée

Le ratio du TCA était modérément allongé dans la population traitée par rivaroxaban, avec une moyenne à 1,33, une médiane à 1,25. Le premier quartile était à 1,13 ng/mL, et le troisième quartile à 1,47 ng/mL.

4.2.2 Temps de Quick

Le TQ était également allongé par comparaison au plasma témoin. La moyenne et la médiane du TP étaient d'environ 62%, le premier quartile à 44% et le troisième quartile à 80%. La valeur la plus basse de TP était de 14%.

4.2.3 Temps de thrombine

Sur les 103 patients étudiés, le TT a été réalisé chez 14 patients. Il était à chaque fois dans les normales.

4.2.4 Dosage des facteurs II, X et V (Tableau 10)

En ce qui concerne les dosages des facteurs II et X, leurs moyennes (respectivement 79,16% et 75,61%) et leurs médianes (respectivement 79% et 76%) étaient dans les valeurs normales.

Par contre, la moyenne et la médiane des dosages du facteur V étaient légèrement diminuées (respectivement 67,4% et 65,0%) par rapport aux normales.

Parmi les 103 prélèvements, 22 (21,36%) présentaient un taux de facteur V abaissé et des taux de facteurs II et X normaux. Il y avait également 14 plasmas (13,59%) pour lesquels on notait une diminution des taux de ces trois facteurs de la coagulation, avec une diminution plus marquée (au moins 10%) du taux de facteurs V.

Au total, sur les 103 échantillons, 36 (34,95%) étaient évocateurs de CIVD biologique, diagnostic écarté par la clinique et la réalisation de dosages de marqueurs de CIVD qui se sont révélés être négatifs.

Tableau 10 : Résultats des dosages des facteurs II, X et V chez les 103 patients traités par rivaroxaban

	Moyenne	Médiane	Q1	Q3	Minimal	Maximal
Facteur II (en %)	79,1	79,0	72,0	89,0	13	110
Facteur X (en %)	75,6	76,0	62,5	90,0	35	118
Facteur V (en %)	67,4	65,0	51,2	85,0	15	138

Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile ;

4.2.5 Concentration de rivaroxaban par mesure de l'activité anti-Xa

L'étude de l'activité anti-Xa de l'ensemble des patients traités par rivaroxaban retrouvait une médiane de concentration de l'anticoagulant à 56,88 ng/mL, avec un premier quartile à 26,43 ng/mL et le troisième quartile à 140,19 ng/mL).

Le TP et le TCA étaient d'autant plus affectés que la concentration plasmatique de rivaroxaban était forte (Figure 67 et Figure 68).

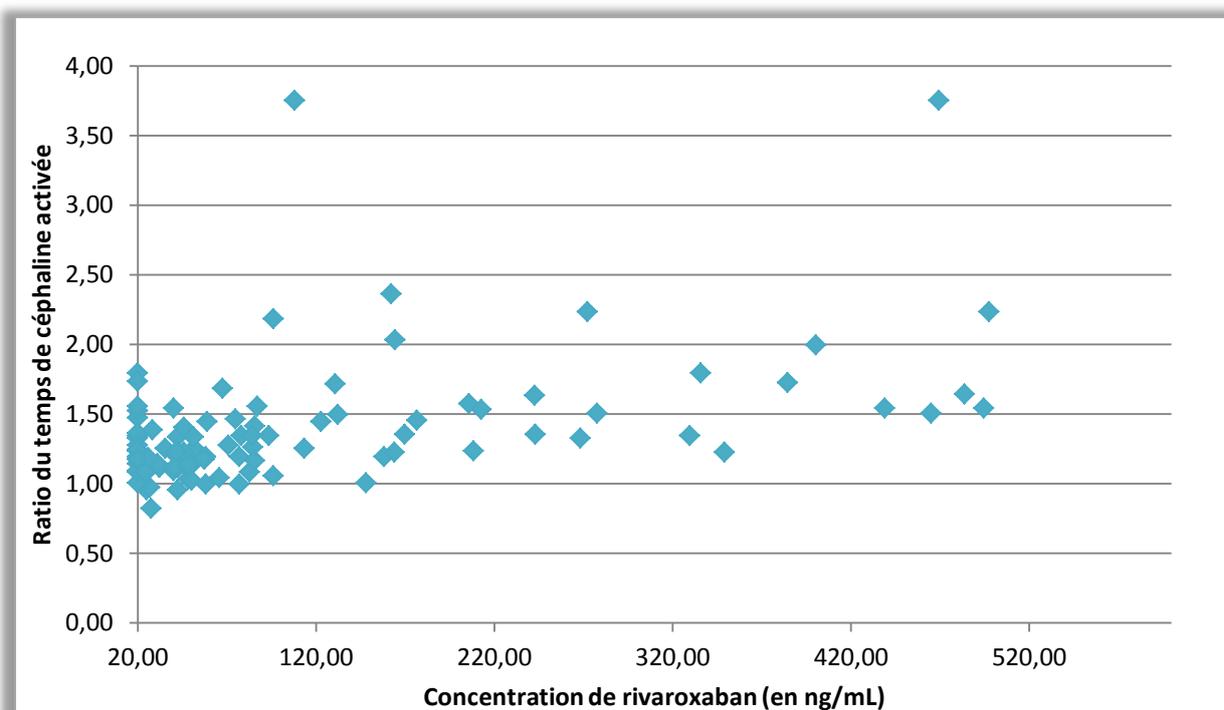


Figure 67 : Dispersion du ratio du temps de céphaline activée en fonction de la concentration de rivaroxaban (en ng/mL) pour chacun des 103 bilans étudiés

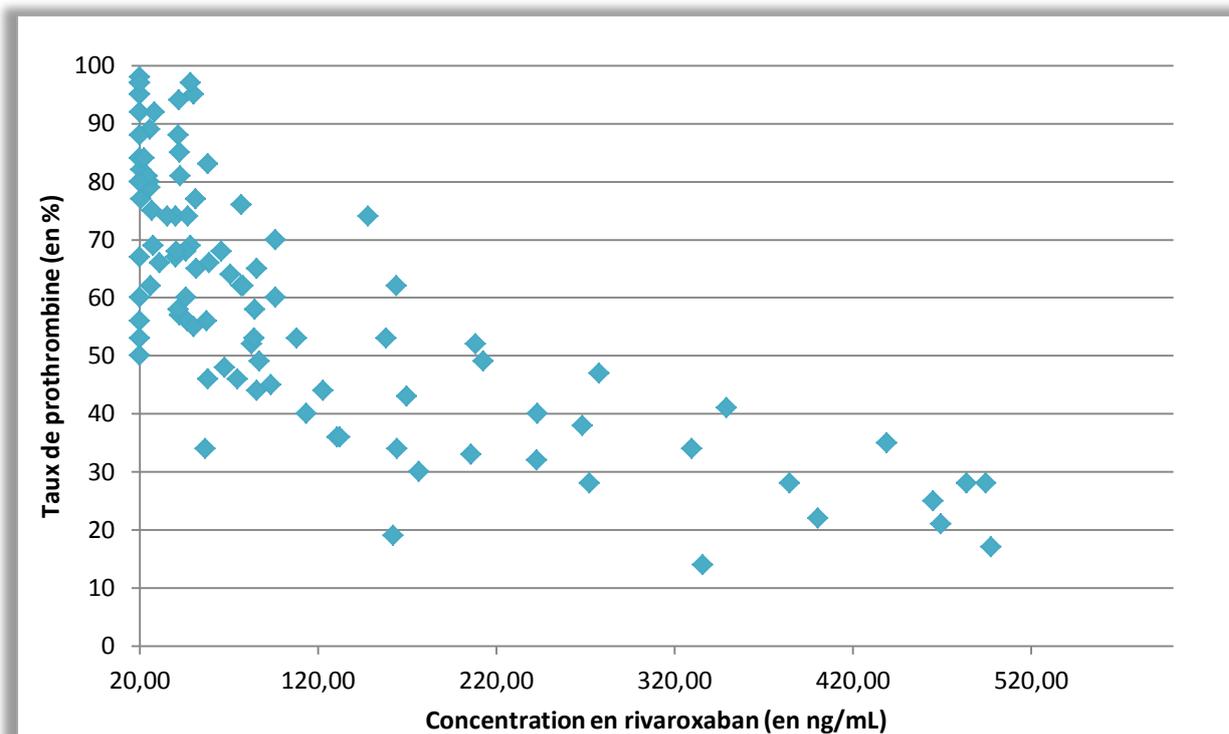


Figure 68 : Dispersion du taux de prothrombine (en %) en fonction de la concentration de rivaroxaban (en ng/mL) pour chacun des 103 patients étudiés

4.2.6 Sous-groupe présentant une concentration inférieure à 30 ng/mL de rivaroxaban

Il y avait 29 échantillons plasmatiques (28%) pour lesquels les patients présentaient une activité anti-Xa inférieure à 30 ng/mL. La médiane du ratio du TCA et celle du TP étaient respectivement de 1,18 et 82%.

Trois de ces patients présentaient des symptômes hémorragiques (dont un suite à un traumatisme).

Parmi ces 29 prélèvements, 14 étaient associés à une perturbation des tests globaux de la coagulation : 5 patients avaient à la fois un ratio du TCA et un TP anormaux (médiane du ratio du TCA à 1,55 et médiane du TP à 56%) ; 2 patients avaient un ratio du TCA normal mais une diminution du TP (médiane du ratio du TCA à 1,00 et médiane du TP à 65,50%) ; 7 patients présentaient un allongement du ratio du TCA tandis que le TP était dans les normales (médiane du ratio du TCA à 1,34 et médiane du TP à 95%) (Tableau 11).

Tableau 11 : Résultats des tests de coagulation (TP et TCA), et les symptômes hémorragiques associés chez les patients dont la concentration de rivaroxaban est inférieure à 30 ng/mL (n = 29)

	Nombre et pourcentage de patients	Nombre de patients ayant présenté un saignement (n = 3)
TCA < 1,2 Et TP > 70%	15 (52%)	1
TCA < 1,2 Et TP < 70%	2 (6%)	0
TCA > 1,2 Et TP > 70%	7 (24%)	1
TCA > 1,2 Et TP < 70%	5 (17%)	1

4.2.7 Sous-groupe présentant une concentration supérieure à 30 ng/mL de rivaroxaban

En ce qui concerne les 74 patients (72%) dont la concentration de rivaroxaban était supérieure à 30 ng/mL, 12 patients avaient à la fois un ratio du TCA et un TP normaux, et 2 d'entre eux présentaient en plus des symptômes hémorragiques (Tableau 12).

Les 62 autres patients présentaient soit un TCA allongé de manière isolée, soit l'association du ratio du TCA et d'un TP perturbés. Neuf d'entre eux présentaient des symptômes hémorragiques.

Tableau 12 : Résultats des tests de coagulation (TP et TCA), et les symptômes hémorragiques associés chez les patients dont la concentration de rivaroxaban est supérieure ou égale à 30 ng/mL (n = 74)

	Nombre et pourcentage de patients	Médiane de l'activité anti-Xa (en ng/mL) [Q1 ; Q3]	Nombre de patients ayant présenté un saignement (n = 11)
TCA < 1,2 Et TP > 70%	12 (16,22%)	47,72 [42,21 ; 62,89]	2
TCA < 1,2 Et TP < 70%	13 (17,57%)	57,66 [48,59 ; 77,04]	3
TCA > 1,2 Et TP > 70%	3 (4,05%)	42,04 [38,82 ; 46,73]	0
TCA > 1,2 Et TP < 70%	46 (62,16%)	163,08 [84,19 ; 276,36]	6

4.2.8 Sous-groupe présentant un ratio du temps de céphaline activée compris entre 1,2 et 1,5

Sur les 103 échantillons du groupe rivaroxaban, 35 patients (33,98%) avaient un allongement du ratio du TCA supérieur à 1,2 mais inférieur à 1,5. La médiane de concentration de rivaroxaban y était de 98,11 ng/mL (premier quartile à 38,57 ng/mL et troisième quartile à 127,54 ng/mL).

Parmi ces 35 cas, 8 patients (22,85%) présentaient une activité anti-Xa inférieure à 30 ng/mL, 22 patients (62,86%) présentaient une activité anti-Xa comprise entre 30 et 200 ng/mL (médiane à 76,41 ng/mL). Enfin, 5 patients (14,28%) présentaient une activité anti-Xa supérieure à 200 ng/mL (médiane à 268,41 ng/mL, et concentration maximale à 329,95 ng/mL).

4.2.9 Sous-groupe présentant un ratio du temps de céphaline activée supérieur ou égal à 1,5

Dans 26 cas sur 103 (25,24%), l'allongement du ratio du TCA était supérieur ou égal à 1,5. La médiane de concentration de rivaroxaban était de 209,40 ng/mL (premier quartile à 89,46 ng/mL et troisième quartile à 396,75 ng/mL).

Il y avait 12 patients (46,15%) qui présentaient une concentration de rivaroxaban inférieure à 200 ng/mL (médiane à 67,53 ng/mL) et 14 patients (53,85%) pour lesquels l'activité anti-Xa retrouvait

une concentration supérieure à 200 ng/mL (médiane à 392,78 ng/mL, et valeur maximale à 497,74 ng/mL).

5. Conclusion-discussion

5.1. Population incluse dans les deux groupes

Dans les 2 groupes étudiés (groupe dabigatran et groupe rivaroxaban), les patients étaient en majorité des hommes sans raison évidente. En effet, on ne retrouve pas dans le rapport « Etat des lieux des traitements anticoagulants en France » rédigé en 2014 par l'ANSM (3), de prédominance de sexe parmi les patients traité par AVK ou AOD .

En ce qui concerne les prescripteurs, il s'agissait principalement :

- du service des Urgences, la prescription du bilan d'hémostase était souvent demandée de manière systématique en raison de la notion de traitement anticoagulant déclaré par le patient ;
- et des services de Cardiologie, probablement du fait d'un recrutement important de patients présentant des cardiopathies emboligènes et traités par AOD.

L'âge des patients inclus dans l'étude était élevé : 19% et 24% des patients respectivement sous dabigatran et rivaroxaban avaient plus de 80 ans. La notion d'exposition au traitement anticoagulant augmentant avec l'âge est décrite dans la littérature : en France, 13,7% des sujets âgés de plus de 65 ans ont eu un traitement en 2013 (3).

5.2. Perturbation des tests d'hémostase dans le groupe dabigatran

Aucun des patients traités par dabigatran avec une activité anti-IIa supérieure à 35 ng/mL ne présentait à la fois un ratio de TCA et un TP normaux. Ceci nous permet de confirmer les propositions émises par le GIHP qui suggèrent que l'association d'un ratio du TCA et un TP normaux sont associées à une concentration non significative de dabigatran (224).

De plus, nous avons également vérifié que :

- le ratio du TCA était plus sensible que le TP dans la détection de la présence plasmatique de dabigatran ;
- l'association d'un ratio TCA et d'un TP normaux excluait un surdosage en dabigatran ;
- le TT était le test le plus sensible dans la détection de dabigatran plasmatique : tous les patients pour lesquels une activité anti-IIa est détectée présentaient un TT allongé. Ceci indique qu'un TT peut être réalisé dans le cas où le résultat du ratio du TCA serait proche du seuil de la normalité.

Par contre, les perturbations du TCA retrouvées dans notre étude sont différentes de celles indiquées par l'ANSM :

- un ratio du TCA compris entre 1,2 et 1,5 était associé à des concentrations plasmatiques de dabigatran jusqu'à environ 100 ng/mL ;
- nous avons dosé une activité anti-II supérieure à 200 ng/mL pour seulement 25% des patients dont un ratio du TCA était supérieur ou égal à 1,5.

Enfin, le dosage des facteurs II, X et V de la coagulation réalisé de manière systématique nous a révélé qu'il existait un taux de facteur V souvent diminué avec nos réactifs, par comparaison aux facteurs II et X, pouvant évoquer une CIVD en l'absence de renseignements cliniques et thérapeutiques.

5.3. Perturbation des tests d'hémostase dans le groupe rivaroxaban

Parmi les patients traités par rivaroxaban, 16% des prélèvements pour lesquels une activité anti-Xa était significative présentaient à la fois un ratio du TCA et un TP normaux. Ces résultats vont clairement à l'encontre des propositions émises par le GIHP.

De plus, nous avons également vérifié que :

- le TP était plus sensible que le TCA dans la détection de la présence plasmatique de rivaroxaban ;
- il n'y avait pas d'allongement du TT dans les échantillons testés.

En ce qui concerne les indications émises par l'ANSM :

- un ratio du TCA compris entre 1,2 et 1,5 était associé à une fenêtre de concentrations plasmatiques de rivaroxaban le plus souvent comprises entre 30 et 200 ng/mL, mais il faut noter que 14% des patients présentaient une activité anti-Xa supérieure à 200 ng/mL ;
- un ratio du TCA supérieur ou égal à 1,5 était associé dans près de 50% des cas à une concentration inférieure à 200 ng/mL ; la concentration était supérieure à 200 ng/mL pour les autres cas.

Enfin, le taux de facteur V était souvent diminué chez les patients inclus, par comparaison aux facteurs II et X. Ceci peut faire évoquer une CIVD en l'absence de renseignements cliniques et thérapeutiques.

5.4. Symptômes hémorragiques

Sur les 145 échantillons étudiés, 17 provenaient de patients présentant des signes hémorragiques (3 patients sous dabigatran et 14 patients sous rivaroxaban).

Que ce soit dans le groupe dabigatran ou dans le groupe rivaroxaban, il n'existait pas de corrélation entre la survenue de ces symptômes hémorragiques et :

- les résultats de TCA ;
- les résultats du TP ;
- les concentrations dosées de dabigatran ou de rivaroxaban.

La sévérité du syndrome hémorragique n'était pas non plus corrélée aux différents résultats d'hémostase.

CONCLUSION

Ne plus avoir besoin de tests biologiques pour adapter la dose du traitement anticoagulant représente une simplification appréciable pour les cliniciens. Toutefois, ces nouveaux médicaments mériteraient d'être assortis de tests d'hémostase facilement réalisables en routine dans tout laboratoire de Biologie Médicale afin d'évaluer de manière ponctuelle et rapide l'état d'anticoagulation d'un patient.

C'est dans ce contexte qu'ont été développés les tests spécifiques dosant les activités anti-Xa (pour le rivaroxaban) et anti-IIa (pour le dabigatran). Cependant, les concentrations résiduelles et au pic de ces médicaments sont extrêmement larges d'un individu à l'autre. De plus, les seuils de sécurité hémostatique sous AOD avant une intervention chirurgicale ne sont pas toujours connus actuellement, les propositions du GIHP n'ayant pas été confirmées pour le moment. Enfin, leur coût (en termes de réactifs, de contrôles, de calibrants, et de temps technique), et la difficulté de mise en place au sein d'un laboratoire limitent leur généralisation en dehors des CHU.

L'objectif principal de notre étude était finalement d'évaluer l'intérêt que pourrait représenter le bilan d'hémostase standard chez les patients traités par rivaroxaban et dabigatran. Ce travail a permis au laboratoire d'Hématologie à la fois de déterminer la sensibilité des réactifs de TP et TCA vis-à-vis de ces AOD et d'établir une discussion clinico-biologique avec nos prescripteurs :

- tout d'abord, les réactifs que nous utilisons au CHU de Limoges pour la détermination du TCA et du TP donnent des résultats non satisfaisants pour apprécier l'activité plasmatique des AOD. Ces tests globaux ne permettent pas de déterminer le risque hémorragique, ni la notion d'observance et ils ne sont pas corrélés aux concentrations plasmatiques. Le seul intérêt de ces examens pourrait éventuellement être l'utilisation du TCA pour vérifier l'absence plasmatique de dabigatran avant un geste à risque hémorragique puisqu'aucun de nos patients n'a présenté de TCA normal associé à une activité anti-IIa supérieure à 35 ng/mL. Mais cette notion est contestée par un article publié par Halwes *et al.* au cours de l'année 2013 (251) : dans leur étude, 18% des échantillons prélevés 2-3 heures après une prise de dabigatran chez des patients prenant une dose de 150 mg deux fois par jour présentaient un TCA normal. Au total, il apparaît que seul le TT est intéressant pour éliminer la présence de dabigatran ;
- un nombre conséquent de bilans d'hémostase pour des patients traités par AOD sont demandés au CHU de Limoges en dehors de tout contexte hémorragique ou de nécessité de geste invasif en urgence ;

- les perturbations des dosages des facteurs II, X et surtout du facteur V peuvent faire évoquer le diagnostic erroné de syndrome de défibrination. Il nous paraît donc important de ne pas les doser en cas de traitement par AOD.

Au total, seuls les dosages spécifiques doivent être utilisés lorsqu'il est nécessaire de connaître l'état d'anticoagulation d'un patient sous AOD.

Enfin, en ce qui concerne les performances analytiques des réactifs commercialisés dosant les activités anti-Xa et anti-IIa (variabilité inter-laboratoire, justesse des dosages), elles ne sont toujours pas établies à l'échelle nationale. Notre service participe donc à l'étude multicentrique réalisée en aveugle, proposée par le Groupe d'Etude sur l'Hémostase et sur la Thrombose, et dont le but est d'évaluer les pratiques françaises et les performances des dosages d'apixaban (que nous avons mis en place cette année dans le laboratoire), de rivaroxaban et de dabigatran.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lee H-J, Kim J-W. Immunohistochemical study on the expression of matrix metalloproteinase 2 and high-risk human papilloma virus in the malignant progression of papillomas. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2013 Oct;39(5):224–30.
2. Les anticoagulants en France en 2012 : Etats des lieux et surveillance [Internet]. Site de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). 2012 [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf
3. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. Site de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). 2014 [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf
4. Golino P, Ashton JH, Buja LM, Rosolowsky M, Taylor AL, McNatt J, et al. Local platelet activation causes vasoconstriction of large epicardial canine coronary arteries in vivo. Thromboxane A2 and serotonin are possible mediators. *Circulation.* 1989 Jan 1;79(1):154–66.
5. Scornik FS, Toro L. U46619, a thromboxane A2 agonist, inhibits KCa channel activity from pig coronary artery. *Am J Physiol.* 1992 Mar;262(3 Pt 1):C708–713.
6. Vanhoutte PM, Lüscher TF. Serotonin and the blood vessel wall. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens.* 1986 Apr;4(1):S29–35.
7. Jobin F. L'hémostase. [Québec]; Paris: Presses de l'Université Laval ; Ed. Maloine; 1995.
8. Boneu B, Cazenave JP. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose.
9. Fitch-Tewfik JL, Flaumenhaft R. Platelet granule exocytosis: a comparison with chromaffin cells. *Front Endocrinol.* 2013;4:77.
10. Anfossi G, Russo I, Doronzo G, Pomerio A, Trovati M. Adipocytokines in Atherothrombosis: Focus on Platelets and Vascular Smooth Muscle Cells. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2010 [cited 2014 Aug 27];2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2905911/>
11. Payrastre B, Alessi M-C, Sie P. Physiopathologie des thrombopathies constitutionnelles. *Hématologie.* 2014 Jan 1;20(1):20–35.
12. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb Res.* 2007;120(Suppl 1):S5–S9.
13. Ardillon L, Ternisien C, Boissier E, Fouassier M, Sigaud M, Trossaert M. Comment faire le diagnostic de la maladie de Willebrand ? 2012 Sep 1;LIII(308):10.
14. Bennett JS, Berger BW, Billings PC. The structure and function of platelet integrins. *J Thromb Haemost JTH.* 2009 Jul;7 Suppl 1:200–5.
15. Rumbaut RE, Thiagarajan P. Platelet Adhesion to Vascular Walls [Internet]. 2010 [cited 2014 Aug 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53456/>
16. Jung SM, Moroi M, Soejima K, Nakagaki T, Miura Y, Berndt MC, et al. Constitutive dimerization of glycoprotein VI (GPVI) in resting platelets is essential for binding to collagen and activation in flowing blood. *J Biol Chem.* 2012 Aug 24;287(35):30000–13.
17. Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK, Eppell SJ, Wilson DL, Marchant RE. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood.* 1996 Oct 15;88(8):2939–50.
18. Schneider SW, Nuschele S, Wixforth A, Gorzelanny C, Alexander-Katz A, Netz RR, et al. Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 May 8;104(19):7899–903.
19. Lanza F. Bernard-Soulier syndrome (Hemorrhagiparous thrombocytic dystrophy). 2006 Oct 1;1(46):6.

20. Sampol J, Arnoux D, Boutière B. Manuel d'hémostase. Paris: Editions scientifiques et médicales Elsevier; 1995.
21. Legrand YJ, Fauvel F, Arbeille B, Leger D, Mouhli H, Gutman N, et al. Activation of platelets by microfibrils and collagen. A comparative study. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. 1986 May;54(5):566–73.
22. Lhermusier T, Chap H, Payrastre B. Platelet membrane phospholipid asymmetry: from the characterization of a scramblase activity to the identification of an essential protein mutated in Scott syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 2011 Oct;9(10):1883–91.
23. Trzeciak C, Denninger M-H. L'hémostase en question. Marcy l'Etoile (Ed. BioMérieux); 2003.
24. Gawaz M, Neumann F-J, Schömig A. Evaluation of Platelet Membrane Glycoproteins in Coronary Artery Disease Consequences for Diagnosis and Therapy. *Circulation*. 1999 Jan 12;99(1):e1–e11.
25. Suzuki H, Kaneko T, Sakamoto T, Nakagawa M, Miyamoto T, Yamada M, et al. Redistribution of alpha-granule membrane glycoprotein IIb/IIIa (integrin alpha IIb beta 3) to the surface membrane of human platelets during the release reaction. *J Electron Microsc (Tokyo)*. 1994 Oct;43(5):282–9.
26. Podolnikova NP, Yakovlev S, Yakubenko VP, Wang X, Gorkun OV, Ugarova TP. The interaction of integrin α IIb β 3 with fibrin occurs through multiple binding sites in the α IIb β -propeller domain. *J Biol Chem*. 2014 Jan 24;289(4):2371–83.
27. Ikeda Y, Handa M, Kawano K, Kamata T, Murata M, Araki Y, et al. The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. *J Clin Invest*. 1991 Apr;87(4):1234–40.
28. Kulkarni S, Dopheide SM, Yap CL, Ravanat C, Freund M, Mangin P, et al. A revised model of platelet aggregation. *J Clin Invest*. 2000 Mar 15;105(6):783–91.
29. Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique. Wolters Kluwer France; 2005. 598 p.
30. Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am J Pathol*. 1989 May;134(5):1087–97.
31. Nijziel M, van Oerle R, van 't Veer C, van Pampus E, Lindhout T, Hamulyák K. Tissue factor activity in human monocytes is regulated by plasma: implications for the high and low responder phenomenon. *Br J Haematol*. 2001 Jan;112(1):98–104.
32. Broussas M, Cornillet-Lefèbvre P, Potron G, Nguyễn P. Adenosine inhibits tissue factor expression by LPS-stimulated human monocytes: involvement of the A3 adenosine receptor. *Thromb Haemost*. 2002 Jul;88(1):123–30.
33. Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Tissue factor in coagulation: Which? Where? When? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Dec;29(12):1989–96.
34. Ploplis VA, Edgington TS, Fair DS. Initiation of the extrinsic pathway of coagulation. Association of factor VIIa with a cell line expressing tissue factor. *J Biol Chem*. 1987 Jul 15;262(20):9503–8.
35. Le DT, Rapaport SI, Rao LV. Relations between factor VIIa binding and expression of factor VIIa/tissue factor catalytic activity on cell surfaces. *J Biol Chem*. 1992 Aug 5;267(22):15447–54.
36. Rao LV, Rapaport SI. Activation of factor VII bound to tissue factor: a key early step in the tissue factor pathway of blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Sep;85(18):6687–91.
37. Jesty J, Silverberg SA. Kinetics of the tissue factor-dependent activation of coagulation Factors IX and X in a bovine plasma system. *J Biol Chem*. 1979 Dec 25;254(24):12337–45.
38. Komiyama Y, Pedersen AH, Kisiel W. Proteolytic activation of human factors IX and X by recombinant human factor VIIa: effects of calcium, phospholipids, and tissue factor. *Biochemistry (Mosc)*. 1990 Oct 9;29(40):9418–25.
39. Lawson JH, Mann KG. Cooperative activation of human factor IX by the human extrinsic pathway of blood coagulation. *J Biol Chem*. 1991 Jun 15;266(17):11317–27.
40. Mann KG, Krishnaswamy S, Lawson JH. Surface-dependent hemostasis. *Semin Hematol*. 1992 Jul;29(3):213–26.

41. Gailani D, Geng Y, Verhamme I, Sun M, Bajaj SP, Messer A, et al. The mechanism underlying activation of factor IX by factor XIa. *Thromb Res.* 2014 May;133 Suppl 1:S48–51.
42. Mann KG, Jenny RJ, Krishnaswamy S. Cofactor Proteins in the Assembly and Expression of Blood Clotting Enzyme Complexes. *Annu Rev Biochem.* 1988;57(1):915–56.
43. Kahn ML, Zheng YW, Huang W, Bigornia V, Zeng D, Moff S, et al. A dual thrombin receptor system for platelet activation. *Nature.* 1998 Aug 13;394(6694):690–4.
44. Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR. Protease-activated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin. *J Clin Invest.* 1999 Mar;103(6):879–87.
45. Lawson JH, Kalafatis M, Stram S, Mann KG. A model for the tissue factor pathway to thrombin. I. An empirical study. *J Biol Chem.* 1994 Sep 16;269(37):23357–66.
46. Gailani D, Broze GJ. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science.* 1991 Aug 23;253(5022):909–12.
47. Naito K, Fujikawa K. Activation of human blood coagulation factor XI independent of factor XII. Factor XI is activated by thrombin and factor XIa in the presence of negatively charged surfaces. *J Biol Chem.* 1991 Apr 25;266(12):7353–8.
48. Blombäck B, Blombäck M. The Molecular Structure of Fibrinogen. *Ann N Y Acad Sci.* 1972 Dec 1;202(1):77–97.
49. Lorand L. Factor XIII: structure, activation, and interactions with fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:291–311.
50. Spronk HMH, ten Cate H, van der Meijden PEJ. Differential roles of tissue factor and phosphatidylserine in activation of coagulation. *Thromb Res.* 2014 May;133 Suppl 1:S54–56.
51. Elalamy I. Cibles et mode d'action des nouveaux antithrombotiques. *Médecine Thérapeutique.* 2007 Mar 1;13(2):89–101.
52. Sandset PM, Abildgaard U. Extrinsic pathway inhibitor--the key to feedback control of blood coagulation initiated by tissue thromboplastin. *Haemostasis.* 1991;21(4):219–39.
53. Broze GJ. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost.* 1995 Jul;74(1):90–3.
54. Petrillo G, Cirillo P, D'Ascoli G-L, Maresca F, Ziviello F, Chiariello M. Tissue Factor/Factor FVII Complex Inhibitors in Cardiovascular Disease. Are Things Going Well? *Curr Cardiol Rev.* 2010 Nov;6(4):325–32.
55. Wiedermann CJ. Clinical review: Molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis. *Crit Care.* 2006;10(1):209.
56. Bouwens EAM, Stavenuiter F, Mosnier LO. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway. *J Thromb Haemost JTH.* 2013 Jun;11(0 1):242–53.
57. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med.* 2005 Sep 8;353(10):1028–40.
58. Stoppelli MP. The Plasminogen Activation System in Cell Invasion [Internet]. 2000 [cited 2014 Aug 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6146/>
59. Russo-Marie F, Peltier A, Polla BS. L'inflammation. John Libbey Eurotext; 1998. 580 p.
60. Colman RW. Biologic activities of the contact factors in vivo--potentiation of hypotension, inflammation, and fibrinolysis, and inhibition of cell adhesion, angiogenesis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999 Dec;82(6):1568–77.
61. Røjkjaer R, Schmaier AH. Activation of the plasma kallikrein/kinin system on endothelial cells. *Proc Assoc Am Physicians.* 1999 Jun;111(3):220–7.
62. Røjkjaer R, Hasan AA, Motta G, Schousboe I, Schmaier AH. Factor XII does not initiate prekallikrein activation on endothelial cells. *Thromb Haemost.* 1998 Jul;80(1):74–81.
63. Kim J, Hajjar KA. Annexin II: a plasminogen-plasminogen activator co-receptor. *Front Biosci J Virtual Libr.* 2002 Feb 1;7:d341–348.

64. Weitz JI, Leslie B, Hirsh J, Klement P. Alpha 2-antiplasmin supplementation inhibits tissue plasminogen activator-induced fibrinogenolysis and bleeding with little effect on thrombolysis. *J Clin Invest*. 1993 Apr;91(4):1343–50.
65. Mutch NJ, Thomas L, Moore NR, Lisiak KM, Booth NA. TAFIa, PAI-1 and α 2-antiplasmin: complementary roles in regulating lysis of thrombi and plasma clots. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr 1;5(4):812–7.
66. Cesari M, Pahor M, Incalzi RA. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) : a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther*. 2010 Oct;28(5):e72–e91.
67. Fortenberry YM. Plasminogen activator inhibitor-1 inhibitors: a patent review (2006-present). *Expert Opin Ther Pat*. 2013 Jul;23(7):801–15.
68. Stasko J, Hudecek J, Kubisz P. [Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and its importance in the regulation of fibrinolysis]. *Vnitřní Lékařství*. 2004 Jan;50(1):36–44.
69. Binette TM, Taylor FB, Peer G, Bajzar L. Thrombin-thrombomodulin connects coagulation and fibrinolysis: more than an in vitro phenomenon. *Blood*. 2007 Nov 1;110(9):3168–75.
70. O’Shaughnessy D, Makris M, Lillicrap D. *Practical Hemostasis and Thrombosis*. John Wiley & Sons; 2008. 239 p.
71. Aiach M, Guillin M-C. *Les traitements antithrombotiques*. John Libbey Eurotext; 2006. 164 p.
72. Vogel T, Coriol V, Kaltenbach G, Kiesmann M, Berthel M. Prospective study of oral anticoagulation control in 110 very elderly hospitalized patients and of risk factors for poor control. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2008 Dec;37(12):1723–30.
73. Pouyane P, Haramburu F, Imbs JL, Bégau B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *French Pharmacovigilance Centres*. *BMJ*. 2000 Apr 15;320(7241):1036.
74. Cagini P, Trabalza N, Cappuccini B, Barboni GC, Perocchi F. Is administration of vitamin K useful for a healthy newborn infant? Study of coagulation in 1000 newborn infants. *Minerva Pediatr*. 1979 Jun 30;31(12):921–6.
75. Gallop PM, Lian JB, Hauschka PV. Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K. *N Engl J Med*. 1980 Jun 26;302(26):1460–6.
76. Berkner KL. The vitamin K-dependent carboxylase. *J Nutr*. 2000 Aug;130(8):1877–80.
77. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001 Jan;119(1 Suppl):8S–21S.
78. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K Nutrition, Metabolism, and Requirements: Current Concepts and Future Research. *Adv Nutr*. 2012 Mar 2;3(2):182–95.
79. Debray M, Pautas E, Couturier P, Franco A, Siguret V. Anticoagulation orale en pratique gériatrique. *Rev Médecine Interne*. 2003 Feb 1;24(2):107–17.
80. Moyer TP, O’Kane DJ, Baudhuin LM, Wiley CL, Fortini A, Fisher PK, et al. Warfarin Sensitivity Genotyping: A Review of the Literature and Summary of Patient Experience. *Mayo Clin Proc*. 2009 Dec;84(12):1079–94.
81. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e44S–88S.
82. Hodroge A, Matagrín B, Moreau C, Fourel I, Hammed A, Benoit E, et al. VKORC1 mutations detected in patients resistant to vitamin K antagonists are not all associated with a resistant VKOR activity. *J Thromb Haemost JTH*. 2012 Dec;10(12):2535–43.
83. El Asmar MS, Naoum JJ, Arbid EJ. Vitamin K Dependent Proteins and the Role of Vitamin K2 in the Modulation of Vascular Calcification: A Review. *Oman Med J*. 2014 May;29(3):172–7.
84. Utilisations des Antivitamines K en pratique médicale courante [Internet]. Site du GEHT (Groupe d’Etude sur l’Hémostase et la Thrombose). 2000 [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/Utilisations_AntivitaminesK_pratique2000.pdf

85. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*. 2000 Sep 1;96(5):1816–9.
86. Moreau C, Siguret V, Lorient M-A. The pharmacogenetics of vitamin K antagonists: still a matter for discussion. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2010 May;31(5):361–8.
87. Héparine, dérivés hépariniques et antagonistes de la vitamine K : maniement, surveillance biologique, gestion des complications [Internet]. Site du GEHT (Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose). 2012 [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://site.geht.org/UserFiles/file/Enseignement/Traitements_anticoagulants_heparines_AVK.pdf
88. Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, Andrès E. Anticoagulation de la fibrillation atriale par les nouveaux anticoagulants chez la personne âgée : les limites de « *Evidence-Based Medicine* ». *Médecine Thérapeutique*. 2014 Jan 1;20(1):3–14.
89. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S–94S.
90. Samama MM, Elalamy I, Conard J, Achkar A, Horellou MH. Hémorragies et thromboses: du diagnostic au traitement. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Masson; 2004.
91. AFSSAPS, GEHT. Schéma commun Héparines de bas poids moléculaires [Internet]. 2002. Available from: <http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/rcphbpm.pdf>
92. Walenga JM, Jeske WP, Samama MM, Frapaise FX, Bick RL, Fareed J. Fondaparinux: a synthetic heparin pentasaccharide as a new antithrombotic agent. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002 Mar;11(3):397–407.
93. Blick SKA, Orman JS, Wagstaff AJ, Scott LJ. Fondaparinux sodium: a review of its use in the management of acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2008;8(2):113–25.
94. Delavenne X, Frappé P, Zufferey P, Mismetti P, Laporte S, Bertolotti L. PK evaluation of fondaparinux sodium for the treatment of thrombosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014 Feb;10(2):269–77.
95. Nijkeuter M, Huisman MV. Pentasaccharides in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: a systematic review. *Curr Opin Pulm Med*. 2004 Sep;10(5):338–44.
96. Ibbotson T, Perry CM. Danaparoid: a review of its use in thromboembolic and coagulation disorders. *Drugs*. 2002;62(15):2283–314.
97. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs : The seventh accp conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004 Sep 1;126(3_suppl):265S–286S.
98. Commission de transparence-HAS-Bivalirudine (Angiox)-Extension d'indication « Traitement des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-)) devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce » [Internet]. Site de l'HAS (Haute Autorité de Santé). 2009 [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/angiox_-_ct-6275.pdf
99. Synthèse de l'avis de la commission de transparence-HAS-Bivalirudine (Angiox) [Internet]. Site de l'HAS (Haute Autorité de Santé). [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/synthese_davis_angiox_-_ct-6275.pdf
100. Angiox (Bivalirudine)-Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Site de l'EMA (European Medicine Administration). [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000562/WC500025076.pdf
101. Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. *Blood*. 2005 Jan 15;105(2):453–63.
102. Gladwell TD. Bivalirudin: A direct thrombin inhibitor. *Clin Ther*. 2002 Jan 1;24(1):38–58.
103. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG, Argatroban-915 Investigators. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003 Aug 11;163(15):1849–56.

104. Gray A, Wallis DE, Hursting MJ, Katz E, Lewis BE. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia in acutely ill patients. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2007 Oct;13(4):353–61.
105. Hursting MJ, Murray PT. Argatroban anticoagulation in renal dysfunction: a literature analysis. *Nephron Clin Pract*. 2008;109(2):c80–94.
106. Dhillon S. Argatroban: a review of its use in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2009;9(4):261–82.
107. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2000 Mar;20(3):318–29.
108. Commission de transparence-HAS-Avis-Argatroban monohydrate (Argatroban) [Internet]. Site de l'HAS (Haute Autorité de Santé). 2011 [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/arganova_16-11-2011_avis_ct-112225.pdf
109. PRADAXA 75mg, gélule - PRADAXA 110mg, gélule - PRADAXA 150mg, gélule [Internet]. Site de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). [cited 2014 Aug 27]. Available from: <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/PRADAXA-75mg-gelule-PRADAXA-110mg-gelule-PRADAXA-150mg-gelule>
110. Pradaxa (dabigatran etexilate). EMEA/174363/2008. [Internet]. 2008. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000829/WC500041062.pdf
111. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wiene W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Oct;30(10):1885–9.
112. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dabigatran Etexilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Clin Appl Thromb*. 2009 Sep 1;15(1 Suppl):9S–16S.
113. Samama MM, Depasse F. Des anciens aux nouveaux anticoagulants : le rôle du biologiste. *Ann Biol Clin*. 2009;67:525–34.
114. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. Dabigatran: Review of Pharmacology and Management of Bleeding Complications of This Novel Oral Anticoagulant. *J Med Toxicol*. 2011 Dec;7(4):281–7.
115. Tulinsky A. Molecular Interactions of Thrombin. *Semin Thromb Hemost*. 1996;22(2):117–24.
116. Xiao Z, Théroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation*. 1998 Jan 27;97(3):251–6.
117. Sarich TC, Wolzt M, Eriksson UG, Mattsson C, Schmidt A, Elg S, et al. Effects of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, r-hirudin and enoxaparin on thrombin generation and platelet activation in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Feb 19;41(4):557–64.
118. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest*. 1990 Aug;86(2):385–91.
119. Weitz JI, Leslie B, Hudoba M. Thrombin binds to soluble fibrin degradation products where it is protected from inhibition by heparin-antithrombin but susceptible to inactivation by antithrombin-independent inhibitors. *Circulation*. 1998 Feb 17;97(6):544–52.
120. Bates SM, Weitz JI. The mechanism of action of thrombin inhibitors. *J Invasive Cardiol*. 2000 Dec;12 Suppl F:27F–32.
121. Wiene W, Stassen J-M, Pripke H, Ries UJ, Huel N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2007 Jul;98(1):155–62.

122. Huel NH, Nar H, Pripke H, Ries U, Stassen J-M, Wiene W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem*. 2002 Apr 25;45(9):1757–66.
123. Mann KG. Thrombin formation. *Chest*. 2003 Sep;124(3 Suppl):4S–10S.
124. Weitz JI. Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2011 Jan;127 Suppl 2:S5–S12.
125. Van Ryn J, Goss A, Huel N, Wiene W, Pripke H, Nar H, et al. The Discovery of Dabigatran Etxilate. *Front Pharmacol* [Internet]. 2013 Feb 12 [cited 2014 Aug 27];4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3569592/>
126. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Sep;64(3):292–303.
127. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2008 Feb;36(2):386–99.
128. Liesenfeld K-H, Schäfer HG, Trocóniz IF, Tillmann C, Eriksson BI, Stangier J. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Nov;62(5):527–37.
129. Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene*. 2003 Oct 20;22(47):7468–85.
130. Zhou S-F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. 2008 Jul;38(7-8):802–32.
131. Ru San T, Chan MYY, Wee Siong T, Kok Foo T, Kheng Siang N, Lee SH, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: understanding the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Thrombosis*. 2012;2012:108983.
132. Amin ML. P-glycoprotein Inhibition for Optimal Drug Delivery. *Drug Target Insights*. 2013 Aug 19;7:27–34.
133. DeWald TA, Becker RC. The pharmacology of novel oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 Feb;37(2):217–33.
134. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Apr;49(4):259–68.
135. Commission de transparence-HAS-Dabigatran etexilate (Pradaxa)-Extension d'indication « Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque » [Internet]. Site de l'HAS (Haute Autorité de Santé). 2012 [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf
136. 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 Sep 17;361(12):1139–51.
137. Thachil J. The newer direct oral anticoagulants: a practical guide. *Clin Med Lond Engl*. 2014 Apr;14(2):165–75.
138. 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.
139. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709–18.
140. Siguret V, Gouin-Thibault I, Sié P. Dabigatran etexilate et examens de biologie médicale [Internet]. Site du GEHT (Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose). 2013 [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Dabigatran_tests_biologiques_GEHT.pdf
141. XARELTO 10 mg comprimé pelliculé - XARELTO 15 mg comprimé pelliculé - XARELTO 20 mg comprimé pelliculé [Internet]. Site de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de

- santé). [cited 2014 Aug 27]. Available from: <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/XARELTO-10-mg-comprime-pellicule-XARELTO-15-mg-comprime-pellicule-XARELTO-20-mg-comprime-pellicule>
142. Gouin-Thibault I, Mismetti P, Flaujac C, Delavenne X, Laporte S, Lorient M, et al. Nouveaux anticoagulants par voie orale : quelle place pour les analyses de biologie médicale ? *Sang Thromb Vaiss*. 2011 Jan 1;23(1):8–17.
 143. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer K-H, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost JTH*. 2005 Mar;3(3):514–21.
 144. Depasse F, Busson J, Mnich J. Effect of BAY 59-7939—a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor—on clot-bound Factor Xa activity in vitro. *J Thromb Haemost*. 2005;(3(suppl 1)):514–21.
 145. Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, Lampe T, Pernerstorfer J, Schlemmer K-H, et al. Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Med Chem*. 2005 Sep 22;48(19):5900–8.
 146. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost JTH*. 2003 Jul;1(7):1504–14.
 147. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitzka D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Mar;30(3):376–81.
 148. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):938–49.
 149. Leadley RJ. Coagulation factor Xa inhibition: biological background and rationale. *Curr Top Med Chem*. 2001 Jun;1(2):151–9.
 150. Kubitzka D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 Oct;78(4):412–21.
 151. Weinz C, Buetehorn U, Daehler H-P, Kohlsdorfer C, Pleiss U, Sandmann S, et al. Pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—in rats and dogs. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. 2005 Sep;35(9):891–910.
 152. Xarelto (Rivaroxaban)-Summary of product characteristics [Internet]. Site de l'EMA (European Medicine Administration). [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/decleg.u-bordeaux.fr/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
 153. Kubitzka D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Dec;61(12):873–80.
 154. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009 Jul 4;374(9683):29–38.
 155. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. The Effect of Extreme Age, and Gender, on the Pharmacology and Tolerability of Rivaroxaban - An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor. *ASH Annu Meet Abstr*. 2006 Nov 16;108(11):905.
 156. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;47(2):218–26.
 157. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2005;3(3):514–21.

158. Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, Kubitzka D, Becka M, Breddin H-K, et al. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol*. 2007 Nov;47(11):1398–407.
159. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(1):1–22.
160. Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin*. 2008 Oct;24(10):2757–65.
161. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 Apr 1;31(3):326–43.
162. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Nov 1;70(5):703–12.
163. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012 Feb;26(1):27–32.
164. 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 Sep 8;365(10):883–91.
165. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499–510.
166. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):513–23.
167. Xarelto (Rivaroxaban)-Assessment Report [Internet]. Site de l'EMA (European Medicine Administration). 2011 [cited 2014 Aug 27]. Available from: [http://www.ema.europa.eu.docetec.u-bordeaux.fr/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120736.pdf](http://www.ema.europa.eu/docetec.u-bordeaux.fr/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120736.pdf)
168. Highlights of prescribing information - Xarelto (rivaroxaban) - tablets, for oral use - Initial U.S. Approval: 2011 [Internet]. Site de la FDA (Food and Drug Administration). 2011 [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s000lbl.pdf
169. Gouin-Thibault I, Sié P. Rivaroxaban et tests de biologie médicale [Internet]. Site du GEHT (Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose). 2012 [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Rivaroxaban_tests_biologiques_GEHT.pdf
170. Arrêté du 2 juillet 2012 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [Internet]. Site du Gouvernement français pour la diffusion des textes législatifs et réglementaires et des décisions de justice des cours suprêmes de droit français. [cited 2014 Aug 27]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026148919&dateTexte=&categorieLi en=id>
171. Ageno W. Recent advances in the management of venous thromboembolism. *Korean J Hematol*. 2010 Mar;45(1):8–13.
172. Luetzgen JM, Bozarth TA, Bozarth JM, Barbera FA, Lam PY, Quan ML, et al. In Vitro Evaluation of Apixaban, a Novel, Potent, Selective and Orally Bioavailable Factor Xa Inhibitor. *ASH Annu Meet Abstr*. 2006 Nov 16;108(11):4130.
173. Eliquis 2.5 mg film-coated tablets: summary of product characteristics. [Internet]. Site de l'eMC (electronic Medicines Compendium). [cited 2014 Aug 27]. Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24988/SPC/Eliquis+2.5+mg+filmcoated+tablets/>
174. Wong PC, Crain EJ, Xin B, Wexler RR, Lam PYS, Pinto DJ, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost JTH*. 2008 May;6(5):820–9.
175. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Stojanovic RM, Prostran MS, Lip GYH. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on apixaban. *Adv Ther*. 2012 Jun;29(6):491–507.

191. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M, British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol*. 2013 Jan;160(1):35–46.
192. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):815–25.
193. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wiene W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010 Jun;103(6):1116–27.
194. Ten Cate H. Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost*. 2012 May;107(5):803–5.
195. Quick A. The prothrombin time in haemophilia and in obstructive jaundice. *J Biol Chem*. 1935;109:73–4.
196. Zittoun R, Samama MM, Marie JP. *Manuel d'hématologie*. Paris: Doin Editeurs; 1998.
197. Bon usage des médicaments anti-vitamine K (AVK) [Internet]. Site de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). 2012 [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf
198. Cazaux V, Gauthier B, Elias A, Lefebvre D, Tredez J, Nguyen F, et al. Predicting daily maintenance dose of fluidione, an oral anticoagulant drug. *Thromb Haemost*. 1996 May;75(5):731–3.
199. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, Morrow B, Kells G, Kovacs J, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003 May 6;138(9):714–9.
200. American Geriatrics Society Clinical Practice Committee. The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. American Geriatrics Society guideline. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Aug;50(8):1439–1445; discussion 1446–1447.
201. Siguret V, Gouin I, Debray M, Perret-Guillaume C, Boddaert J, Mahé I, et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am J Med*. 2005 Feb;118(2):137–42.
202. Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, Cunningham MT, Giles A, Koepke JA, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 1998 Sep;122(9):782–98.
203. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med*. 1993 Jul 15;119(2):104–9.
204. Taylor CT, Petros WP, Ortel TL. Two instruments to determine activated partial thromboplastin time: implications for heparin monitoring. *Pharmacotherapy*. 1999 Apr;19(4):383–7.
205. Van den Besselaar AMHP, Sturk A, Reijniere GLA. Monitoring of unfractionated heparin with the activated partial thromboplastin time: determination of therapeutic ranges. *Thromb Res*. 2002 Sep 1;107(5):235–40.
206. Volles DF, Ancell CJ, Michael KA, Mullins DM, Humphries JE. Establishing an institution-specific therapeutic range for heparin. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1998 Oct 1;55(19):2002–6.
207. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med*. 1972 Aug 17;287(7):324–7.
208. Clarke RJ, Mayo G, FitzGerald GA, Fitzgerald DJ. Combined administration of aspirin and a specific thrombin inhibitor in man. *Circulation*. 1991 May;83(5):1510–8.
209. Kher A, Al Dieri R, Hemker HC, Béguin S. Laboratory assessment of antithrombotic therapy: what tests and if so why? *Haemostasis*. 1997 Oct;27(5):211–8.
210. Bates SM, Weitz JI. Coagulation Assays. *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):e53–e60.

211. Bazinet A, Almanric K, Brunet C, Turcotte I, Martineau J, Caron S, et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res.* 2005;116(1):41–50.
212. Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, Saivin S, Houin G, Montastruc JL, et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res.* 1991 Aug 1;63(3):385–90.
213. Al YB et. Surveillance biologique des héparines et du fondaparinux. *Médecine Interne Générale.* 2011 Oct 19;Volume 313(37):2014–7.
214. Recommandations de bonne pratique-Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine-AFSSAPS [Internet]. Site de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). 2009 [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf
215. Donat F, Duret JP, Santoni A, Cariou R, Necciari J, Magnani H, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41 Suppl 2:1–9.
216. Favaloro EJ, Lippi G. The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing. *Biochem Medica.* 2012;22(3):329–41.
217. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost.* 2010 Dec;104(6):1263–71.
218. Harenberg J, Marx S, Weiss C, Krämer R, Samama M, Schulman S, et al. Report of the Subcommittee of Control of Anticoagulation on the determination of the anticoagulant effects of rivaroxaban. *J Thromb Haemost.* 2012 Jul 1;10(7):1433–6.
219. Samama MM, Amiral J, Guinet C, Perzborn E, Depasse F. An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma. *Thromb Haemost.* 2010 Nov;104(5):1078–9.
220. Harenberg J, Krämer R, Giese C, Marx S, Weiss C, Wehling M. Determination of rivaroxaban by different factor Xa specific chromogenic substrate assays: reduction of interassay variability. *J Thromb Thrombolysis.* 2011 Oct 1;32(3):267–71.
221. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y, et al. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost.* 2012 Feb;107(2):379–87.
222. Gouin-Thibault I, Siguret V, Sie P. Apixaban et examens de biologie médicale [Internet]. Site du GEHT (Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose). 2013 [cited 2014 Aug 27]. Available from: http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Apixaban_GEHT.pdf
223. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation.* 2007 Jul 10;116(2):180–7.
224. 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). *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013 Mar 1;
225. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010 Mar 1;159(3):340–7.
226. Love JE, Ferrell C, Chandler WL. Monitoring direct thrombin inhibitors with a plasma diluted thrombin time. *Thromb Haemost.* 2007 Jul;98(1):234–42.
227. Avecilla ST, Ferrell C, Chandler WL, Reyes M. Plasma-Diluted Thrombin Time to Measure Dabigatran Concentrations During Dabigatran Etexilate Therapy. *Am J Clin Pathol.* 2012 Apr 1;137(4):572–4.
228. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran: Blood Coagul Fibrinolysis. 2012 Mar;23(2):138–43.

229. Lange U, Nowak G, Bucha E. Ecarin chromogenic assay--a new method for quantitative determination of direct thrombin inhibitors like hirudin. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003 Aug;33(4):184–91.
230. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays: Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate.
231. Van Geest-Daalderop JHH, Hutten BA, Péquériau NCV, Haas FJLM, Levi M, Sturk A. The influence on INRs and coagulation factors of the time span between blood sample collection and intake of phenprocoumon or acenocoumarol: consequences for the assessment of the dose. *Thromb Haemost*. 2007 Oct;98(4):738–46.
232. Gerotziafas GT, Dupont C, Spyropoulos AC, Hatmi M, Samama MM, Kiskinis D, et al. Differential inhibition of thrombin generation by vitamin K antagonists alone and associated with low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost*. 2009 Jul;102(1):42–8.
233. Lind SE, Boyle ME, Fisher S, Ishimoto J, Trujillo TC, Kiser TH. Comparison of the aPTT with alternative tests for monitoring direct thrombin inhibitors in patient samples. *Am J Clin Pathol*. 2014 May;141(5):665–74.
234. Van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of Point-of-care INR Results in Patients Treated with Dabigatran. *Am J Med*. 2012 Apr;125(4):417–20.
235. Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Peri-procedural Management and Approach to Bleeding in Patients Taking Dabigatran. *Circulation*. 2012 Nov 13;126(20):2428–32.
236. Lindahl T, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost*. 2010 Nov 23;105(2):371–8.
237. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2013 Apr 1;11(4):756–60.
238. 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 May;127(5):457–65.
239. Cullberg M, Eriksson UG, Larsson M, Karlsson MO. Population modelling of the effect of inogatran, at thrombin inhibitor, on ex vivo coagulation time (APTT) in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jan;51(1):71–9.
240. Nowak G. Clinical monitoring of hirudin and direct thrombin inhibitors. *Semin Thromb Hemost*. 2001 Oct;27(5):537–41.
241. Carlsson SC, Mattsson C, Eriksson UG, Sarich TC, Wåhlander K, Eliasson A, et al. A review of the effects of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran on coagulation assays. *Thromb Res*. 2005;115(1-2):9–18.
242. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res*. 2012 Apr;129(4):492–8.
243. Adcock DM, Gosselin R, Kitchen S, Dwyre DM, Md. The Effect of Dabigatran on Select Specialty Coagulation Assays. *Am J Clin Pathol*. 2013 Jan 1;139(1):102–9.
244. Samama MM, Le Flem L, Guinet C, Depasse F, Perzborn E, Van-Ryn J. Comparative responses of some clotting assays to fondaparinux, dabigatran and rivaroxaban. *Pathophysiology of hemostasis and thrombosis*. 2008 Jun 25;XXth International Congress on Thrombosis – Athens:98.
245. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays: Effects of rivaroxaban on coagulation assays. *J Thromb Haemost*. 2011 Jan 1;9(1):133–9.
246. Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. 2011 Oct 1;50, Issue 10:675–86.

247. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res.* 2012 Dec 1;130, Issue 6:956–66.
248. Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, Samama MM. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients: results of an in vitro study. *J Thromb Haemost JTH.* 2011 Jan;9(1):226–8.
249. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation.* 2006 Nov 28;114(22):2374–81.
250. Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E. Ex vivo effects of low-dose rivaroxaban on specific coagulation assays and coagulation factor activities in patients under real life conditions. *Thromb Haemost.* 2013 Jan 1;109(1):127–36.
251. Hawes EM, Deal AM, Funk-Adcock D, Gosselin R, Jeanneret C, Cook AM, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *J Thromb Haemost JTH.* 2013 Aug;11(8):1493–502.
252. Di Minno A, Spadarella G, Prisco D, Franchini M, Lupoli R, Di Minno M. Clinical Judgment When Using Coagulation Tests during Direct Oral Anticoagulant Treatment: A Concise Review. *Semin Thromb Hemost.* 2013 Sep 10;39(07):840–6.
253. Kitchen S, Gray E, Mackie I, Baglin T, Makris M, the BCSH committee. Measurement of non-Coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014 Jun 14;
254. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin: Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. *Circulation.* 2012 Jul 17;126(3):343–8.
255. Baglin T, Keeling D, Kitchen S, British Committee for Standards in Haematology. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2012 Nov;159(4):427–9.

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Organisation schématique de la plaquette</i>	28
<i>Figure 2 : Glycoprotéines plaquettaires participant à l'adhésion au sous-endothélium.....</i>	29
<i>Figure 3 : Adhésion de la plaquette au sous-endothélium grâce à l'interaction entre la glycoprotéine Ib-IX-V et le facteur Willebrand ancré.....</i>	30
<i>Figure 4 : Modifications morphologiques lors de l'activation de la plaquette.....</i>	31
<i>Figure 5 : Récepteur glycoprotéique IIb-IIIa exprimé à la surface externe de la membrane cytoplasmique de la plaquette.....</i>	32
<i>Figure 6 : Agrégation plaquettaire.....</i>	33
<i>Figure 7 : Fixation du facteur VII au facteur tissulaire.....</i>	36
<i>Figure 8 : Auto-activation du facteur VII</i>	37
<i>Figure 9 : Activités du facteur VIIa dans la cascade de la coagulation</i>	38
<i>Figure 10 : Activation du facteur II par le facteur Xa.....</i>	39
<i>Figure 11 : Activation des facteurs XI, VIII et V par la thrombine.....</i>	40
<i>Figure 12 : Complexe ténase, complexe prothrombinase et amplification de génération de thrombine</i>	40
<i>Figure 13 : Formation du thrombus fibrineux solide</i>	41
<i>Figure 14 : Schéma simplifié de la cascade de la coagulation</i>	42
<i>Figure 15 : Représentation schématique de l'inactivation de la coagulation par le tissue factor pathway inhibitor</i>	43
<i>Figure 16 : Inhibition de la thrombine par l'antithrombine</i>	43
<i>Figure 17 : Rôle de la thrombine.....</i>	44
<i>Figure 18 : Activation du système fibrinolytique.....</i>	46
<i>Figure 19 : Inhibiteurs de la fibrinolyse</i>	48
<i>Figure 20 : γ-carboxylation hépatique des facteurs vitamine K-dépendants.....</i>	53
<i>Figure 21 : Représentation chimique du dabigatran etexilate.....</i>	62
<i>Figure 22 : Représentation chimique du dabigatran (principe actif).....</i>	63
<i>Figure 23 : Représentation schématique des 3 sites d'interaction de la thrombine avec ses inhibiteurs et ses substrats.....</i>	63
<i>Figure 24 : Mécanismes d'action du dabigatran comparé à celui des héparines.....</i>	64
<i>Figure 25 : Schéma simplifié de la cascade de la coagulation montrant l'action du dabigatran.....</i>	65
<i>Figure 26 : Efflux des médicaments par la P-glycoprotéine entérocytaire</i>	67
<i>Figure 27 : Dabigatran etexilate: un substrat de la P-glycoprotéine.....</i>	68
<i>Figure 28 : Structure chimique du rivaroxaban.....</i>	72
<i>Figure 29 : Rôle du facteur X activé dans la cascade de la coagulation et lieu d'action du rivaroxaban.....</i>	73
<i>Figure 30 : Interaction entre le rivaroxaban et la tyrosine 228 exposée au niveau du site actif du facteur X activé</i>	74

<i>Figure 31 : Profil pharmacocinétique de la concentration plasmatique de rivaroxaban après une prise unique de différentes posologies</i>	75
<i>Figure 32 : Voies d'élimination du rivaroxaban</i>	76
<i>Figure 33 : Détermination du temps de Quick</i>	84
<i>Figure 34 : Temps de Quick et facteurs de la coagulation activés</i>	85
<i>Figure 35 : Détermination du taux de prothrombine à partir du temps de Quick grâce à la droite de Thivolle</i>	86
<i>Figure 36 : Détermination du temps de céphaline activée</i>	88
<i>Figure 37 : Exploration de la voie endogène</i>	90
<i>Figure 38 : Principe du dosage de l'activité anti-Xa de l'héparine et du fondaparinux</i>	94
<i>Figure 39 : Exploration de la fibrinoformation</i>	97
<i>Figure 40 : Détermination du temps de thrombine</i>	98
<i>Figure 41 : Détermination du taux de fibrinogène</i>	99
<i>Figure 42 : Détermination du taux de facteur II, V et X</i>	100
<i>Figure 43 : Dosage plasmatique du rivaroxaban et de l'apixaban</i>	103
<i>Figure 44 : Dosage plasmatique du dabigatran par la technique du diluted thrombin time</i>	105
<i>Figure 45 : Dosage plasmatique du dabigatran par la technique de l'ecarin chromogenic assay</i>	107
<i>Figure 46 : Temps de céphaline activée en fonction de la concentration de dabigatran</i>	112
<i>Figure 47 : Effet du dabigatran sur l'allongement du temps de céphaline activée en fonction du temps</i>	114
<i>Figure 48 : Variabilité interindividuelle et intra-individuelle du ratio du temps de céphaline chez les patients traités par dabigatran</i>	115
<i>Figure 49 : Effet du rivaroxaban sur le temps de céphaline activée chez 10 individus sains, à l'aide de 5 réactifs différents</i>	117
<i>Figure 50 : Influence du rivaroxaban sur le temps de céphaline activée</i>	118
<i>Figure 51 : Influence du rivaroxaban sur le temps de Quick</i>	120
<i>Figure 52 : Variabilité interindividuelle du ratio du temps de Quick patient/témoin chez les patients traités par rivaroxaban</i>	121
<i>Figure 53 : Influence du rivaroxaban sur le temps de thrombine</i>	122
<i>Figure 54 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par dabigatran selon un schéma « curatif », sur la base de la détermination taux de prothrombine et du temps de céphaline activée</i>	125
<i>Figure 55 : Répartition des tranches d'âge des patients sous dabigatran</i>	129
<i>Figure 56 : Répartition du genre des patients sous dabigatran</i>	129
<i>Figure 57 : Services cliniques prescripteurs de bilan d'hémostase sous dabigatran (en %)</i>	130
<i>Figure 58 : Motifs du traitement anticoagulant (en %) dans le groupe de patients traités par dabigatran</i>	130
<i>Figure 59 : Motifs du bilan d'hémostase chez les patients traités par dabigatran (en %)</i>	131
<i>Figure 60 : Dispersion du ratio du temps de céphaline activée en fonction de la concentration en dabigatran pour chacun des 45 bilans étudiés</i>	134
<i>Figure 61 : Dispersion du taux de prothrombine en fonction de la concentration en dabigatran pour chacun des 45 bilans étudiés</i>	134

<i>Figure 62 : Répartition des tranches d'âges dans le groupe rivaroxaban.....</i>	<i>138</i>
<i>Figure 63 : Répartition du genre des patients sous rivaroxaban.....</i>	<i>139</i>
<i>Figure 64 : Répartition des services cliniques prescripteurs de bilan d'hémostase (en %) chez les patients traités par rivaroxaban</i>	<i>139</i>
<i>Figure 65 : Motifs du traitement anticoagulant (en %) parmi les patients traités par rivaroxaban</i>	<i>140</i>
<i>Figure 66 : Motifs du bilan d'hémostase (en %) dans le groupe de patients traités par rivaroxaban</i>	<i>141</i>
<i>Figure 67 : Dispersion du ratio du temps de céphaline activée en fonction de la concentration de rivaroxaban (en ng/mL) pour chacun des 103 bilans étudiés</i>	<i>143</i>
<i>Figure 68 : Dispersion du taux de prothrombine (en %) en fonction de la concentration de rivaroxaban (en ng/mL) pour chacun des 103 patients étudiés.....</i>	<i>144</i>

TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Demi-vie des facteurs de la coagulation.....</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 2 : Antivitamines K commercialisés en France : demi-vie et durée d'action en fonction des molécules disponibles.....</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 3 : Principales études concernant le dabigatran.....</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 4 : Posologie du dabigatran etexilate en fonction des indications thérapeutiques.....</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 5 : Principales études concernant le rivaroxaban</i>	<i>77</i>
<i>Tableau 6 : Posologie du rivaroxaban en fonction des indications thérapeutiques</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 7 : Résultats des dosages des facteurs II, X et V chez les 45 patients traités par dabigatran.....</i>	<i>133</i>
<i>Tableau 8 : Résultats des tests de coagulation (TP et TCA) et les symptômes hémorragiques associés chez les patients dont la concentration de dabigatran est inférieure à 35 ng/mL (n = 11).....</i>	<i>135</i>
<i>Tableau 9 : Résultats des tests de coagulation (TP et TCA), et les symptômes hémorragiques associés chez les patients dont la concentration de dabigatran est supérieure ou égale à 35 ng/mL</i>	<i>136</i>
<i>Tableau 10 : Résultats des dosages des facteurs II, X et V chez les 103 patients traités par rivaroxaban.....</i>	<i>143</i>
<i>Tableau 11 : Résultats des tests de coagulation (TP et TCA), et les symptômes hémorragiques associés chez les patients dont la concentration de rivaroxaban est inférieure à 30 ng/mL (n = 29)</i>	<i>145</i>
<i>Tableau 12 : Résultats des tests de coagulation (TP et TCA), et les symptômes hémorragiques associés chez les patients dont la concentration de rivaroxaban est supérieure ou égale à 30 ng/mL (n = 74)</i>	<i>146</i>

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : IMPACTS DES RÉSULTATS DU BILAN D'HEMOSTASE DE ROUTINE DANS LE DIALOGUE CLINICO-BIOLOGIQUE

Résumé :

Des tests de coagulation spécifiques ont été développés pour déterminer les concentrations plasmatiques des nouveaux anticoagulants oraux directs : l'activité anti-IIa pour le dabigatran et l'activité anti-Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban. D'après la littérature, les tests de coagulation de routine (temps de céphaline activée (TCA) et taux de prothrombine (TP)) sont à interpréter davantage de manière qualitative que quantitative : des valeurs normales du ratio du TCA et du TP permettraient de conclure à une concentration de dabigatran ou de rivaroxaban inférieure à 30 ng/mL (seuil compatible avec une chirurgie en urgence sans augmentation du risque hémorragique). L'objectif de cette étude était d'étudier les variations du TCA, du TP, du temps de thrombine (TT) et des taux plasmatiques de facteurs II, V et X en fonction de l'activité anti-Xa du rivaroxaban ou de l'activité anti-IIa du dabigatran. Les tests de coagulation ont été réalisés chez 148 patients, 45 patients traités par dabigatran et 103 par rivaroxaban. Aucun des patients traités par dabigatran et présentant une activité anti-IIa augmentée ne présentait un TCA et un TP normaux. De plus, le ratio du TCA était plus sensible que le TP dans la détection de dabigatran. La présence de dabigatran pouvait également être mise en évidence par le TT. Ceci indique que le résultat du TCA peut être confirmé par un TT dans le cas où le ratio du TCA est à la limite de la normale. En revanche, 16% des patients traités par rivaroxaban et présentant une activité anti-Xa augmentée présentaient un TCA et un TP normaux. Enfin, la médiane de taux de facteur V était diminuée chez les patients traités par rivaroxaban ou dabigatran.

Mots clés : anticoagulants oraux directs, rivaroxaban, dabigatran, TCA, TP, TT, facteur V, sensibilité ;

Abstrat:

Standardized tests have been developed to quantify plasma levels of new direct oral anticoagulants (DOA): anti-IIa activity for dabigatran and anti-Xa activity for rivaroxaban and apixaban. According to the literature, classical clot-based assays (Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) and Prothrombin Time (PT)) should be interpreted in a qualitative rather than in a quantitative manner: normal values of both APTT ratio and PT would lead to conclude to dabigatran or rivaroxaban concentration below 30 ng/mL (threshold compatible with non-programed surgery without increasing the hemorrhagic risk). The aim of our study was to study APTT, PT, Thombin Time (TT), and plasma levels of factors II, V and X changes with the rivaroxaban anti-Xa activity or the dabigatran anti-IIa activity in patients treated with these DOA. Coagulation tests were performed on plasma samples from 148 patients, 45 patients treated with dabigatran and 103 with rivaroxaban. None of patients treated with dabigatran and with increased anti-IIa activity had normal APTT and PT clotting tests. Thus, APTT ratio was more sensitive than PT in detection of dabigatran group intake. Presence of circulating dabigatran can be also evidenced by TT. This indicates that APTT results can be consolidated by TT in case of APTT ratio closed to the upper normal limit. By contrast, 16% of patients treated with rivaroxaban and with increased anti-Xa activity had normal APTT and PT clotting tests. Lastly, median plasma levels of factor V were decreased in patients treated with rivaroxaban or dabigatran.

Keywords: direct oral anticoagulants, rivaroxaban, dabigatran, APTT, PT, TT, factor V, sensitivity ;