

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

La gestion des hémorragies sous anticoagulants oraux directs lors d'une chirurgie invasive ou d'une procédure d'urgence

Comment prendre en charge adéquatement et anticiper le risque hémorragique sous AOD ?

Vanhole, Margaux

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

La gestion des hémorragies sous anticoagulants oraux directs lors d'une chirurgie invasive ou d'une procédure d'urgence

Comment prendre en charge adéquatement et anticiper le
risque hémorragique sous AOD?

Auteur : VANHOLE Margaux
Promoteur(s): DOUXFILS Jonathan
Année académique 2021-2022
Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences
Pharmaceutiques, finalité spécialisée

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave »

I. Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier particulièrement Monsieur Jonathan Douxfils, professeur et docteur en Sciences Pharmaceutiques. Lors du choix de ce sujet, il m'a paru évident de solliciter Monsieur Jonathan Douxfils comme promoteur. En effet, étant membre de l'équipe d'experts Diagnostics de l'hémostase et coprésident de la société internationale sur la thrombose et l'hémostase, il m'a éclairée durant l'élaboration de ce mémoire. Je tenais à le remercier pour m'avoir encadrée et guidée tout au long de ce travail.

En outre, un grand merci à ma maître de stage, Madame Anne Wauthier, pharmacienne titulaire à la pharmacie Lloydspharma de Florennes pour l'intérêt qu'elle y a porté et les conseils délivrés. Je saluerai également Madame Laurence Rosart, pharmacienne clinicienne à l'hôpital Saint-Joseph à Gilly qui a consacré du temps à la relecture de ce travail et les recommandations dont elle m'a fait part.

Je terminerai cette page en remerciant ma famille, tout particulièrement mes parents, mais aussi ma tante et mon grand-père pour leurs corrections grammaticales, leur soutien et leurs encouragements de tous les jours. Sans eux, la rédaction de ce travail ainsi que mon parcours universitaire auraient été impensables.

II. Plan du travail

Introduction

- Les inconvénients des anciens anticoagulants (héparines et antagonistes de la vitamine K)
- L'arrivée des anticoagulants oraux directs et description de leurs avantages et limites

L'approche pharmacocinétique de la gestion périopératoire : les moments d'arrêt et de reprise de l'AOD lors d'une chirurgie programmée seront dictés par :

- Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'inhibiteur direct du FIIa et des inhibiteurs directs du FXa,
- Les interactions médicamenteuses,
- Les caractéristiques et comorbidités du patient,
- Le risque thromboembolique et hémorragique du patient,
- Le risque hémorragique de l'intervention.

L'approche laboratoire

- L'abord des différents tests quantitatifs et qualitatifs
- Leurs applications lors de la prise en charge d'un patient sous AOD devant subir une chirurgie d'urgence ou présentant une hémorragie
- L'abord des autres tests qualitatifs récents et description de leurs avantages et limites. Ensuite, leurs utilités dans le suivi thérapeutique des AODs seront discutées.

Les moyens de réversion des AODs

- Les moyens de réversion spécifiques et non spécifiques
- Leurs pharmacodynamies et pharmacocinétiques
- Les essais cliniques et effets indésirables de ces derniers

Conclusion

III. Table des abréviations

| | |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| ANNEXA | Andexanet alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of Factor Xa Inhibitors |
| AODs | Anticoagulants oraux directs |
| APTT (ou TCA) | Temps de thromboplastine partiel activé |
| AVK | Antagoniste de la vitamine K |
| CAT | Calibrated Automated Thrombogram |
| CCP | Concentrés de complexe prothrombinique |
| ClCr | Clairance de la créatinine |
| CYP | Cytochrome P450 |
| dTT | Temps de thrombine dilué |
| ECA | Test chromogène à l'écarine |
| ECT | Temps de coagulation à l'écarine |
| Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity ou FEIBA® | Concentrés de complexe prothrombinique activés |
| FDA | Food and drug administration |
| FIIa | Facteur IIa |
| FXa | Facteur Xa |
| GIHP | Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire |
| HBPM | Héparine de bas poids moléculaire |
| HNF | Héparine non fractionnée |
| IR | Insuffisance rénale |
| ISTH | International Society on Thrombosis and Haemostasis |
| IV | Intraveineux |
| IVD | Dispositif médical de diagnostic in vitro |
| LC-MS/MS | Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem |
| P-gp | Glycoprotéine P |
| p-NA | p-nitroaniline |
| POCT | Point-of-care testing |
| PTE | Potentiel de thrombine endogène |
| RCP | Résumé des caractéristiques du produit |
| REVERSE-AD | Idarucizumab for Dabigatran Reversal |
| rFVIIa | Facteur VII activé recombinant |
| ROTEM | Thromboélastométrie |
| SmPC | Summary of product characteristics |
| TEG | Thromboélastographie |
| TEV | Thromboembolie veineuse |
| TFPI | Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire |
| TGT | Test de génération de thrombine |
| Tmax | Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale |
| TP (ou TQ) | Temps de prothrombine/temps de Quick |
| TT | Temps de thrombine |
| TVE | Tests viscoélastiques |
| VKORC1 | Vitamine k époxyde réductase complex subunit 1 |

| | | |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| IV. | Table des matières | |
| I. | Remerciements | 3 |
| II. | Plan du travail..... | 4 |
| III. | Table des abréviations | 5 |
| IV. | Table des matières | 6 |
| V. | Méthodologie | 9 |
| VI. | Introduction | 10 |
| VII. | Approche pharmacocinétique de la gestion périopératoire | 12 |
| A. | Les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments | 12 |
| 1. | L'inhibiteur direct du facteur IIa (FIIa) | 12 |
| a) | Le dabigatran étexilate | 12 |
| 2. | Les inhibiteurs directs du facteur Xa (FXa) | 13 |
| a) | Le rivaroxaban | 13 |
| b) | L'apixaban | 13 |
| c) | L'édoxaban | 14 |
| B. | Les interactions médicamenteuses | 14 |
| C. | Les caractéristiques et comorbidités du patient..... | 15 |
| D. | Le risque thromboembolique et hémorragique du patient..... | 16 |
| 1. | Le risque thromboembolique..... | 16 |
| 2. | Le risque hémorragique | 16 |
| E. | Le risque hémorragique de l'intervention | 17 |
| 1. | Les interventions à risque hémorragique mineur..... | 18 |
| 2. | Les interventions à risque hémorragique faible..... | 18 |
| 3. | Les interventions à risque hémorragique élevé | 18 |
| VIII. | Approche laboratoire..... | 20 |
| A. | Les tests quantitatifs | 20 |
| 1. | Les différents tests quantitatifs | 21 |
| a) | La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS)..... | 21 |
| b) | Le test chromogène à l'écarine (ECA)..... | 21 |
| c) | Le dosage chromogène anti-FIIa..... | 21 |
| d) | Le temps de thrombine dilué (dTT)..... | 21 |
| e) | Le dosage chromogène anti-Xa..... | 22 |
| 2. | L'application des tests quantitatifs | 22 |
| a) | La prise en charge des patients sous AOD pour un geste invasif urgent..... | 22 |

| | | |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| b) | La gestion des hémorragies chez des patients traités par AOD | 24 |
| B. | Les tests qualitatifs | 25 |
| 1. | Les différents tests qualitatifs | 25 |
| a) | Le temps de prothrombine (TP ou TQ)..... | 25 |
| b) | Le temps de thromboplastine partiel activé (APTT ou TCA)..... | 26 |
| c) | Le temps de thrombine (TT) | 26 |
| 2. | L'application des tests qualitatifs | 27 |
| a) | La prise en charge des patients sous AOD pour un geste invasif urgent | 27 |
| b) | La gestion des hémorragies chez des patients traités par AOD | 28 |
| C. | Les autres tests qualitatifs | 28 |
| 1. | Le test de génération de thrombine (TGT) | 29 |
| a) | L'apport du TGT par rapport aux tests conventionnels d'hémostase | 29 |
| b) | Les différents analyseurs du TGT | 29 |
| c) | Les effets des AODs sur le TGT | 30 |
| 2. | Les tests viscoélastiques (TVE)..... | 30 |
| a) | Les différentes techniques..... | 31 |
| b) | L'utilisation des TVE pour le suivi thérapeutique des AODs | 32 |
| 3. | Le test urinaire | 33 |
| a) | Le principe de la bandelette réactive AOD | 34 |
| b) | Le fonctionnement du test..... | 34 |
| IX. | Les moyens de réversion des AODs..... | 36 |
| A. | Les moyens de réversion spécifiques | 36 |
| 1. | L'antidote du dabigatran éxétilate | 36 |
| a) | La pharmacodynamie et la pharmacocinétique de l'idarucizumab..... | 36 |
| b) | Les essais cliniques et les événements indésirables..... | 37 |
| 2. | L'antidote aux inhibiteurs du FXa | 39 |
| a) | La pharmacodynamie et la pharmacocinétique de l'andexanet alfa | 40 |
| b) | Les essais cliniques et les effets indésirables..... | 40 |
| 3. | Le ciraparantag | 42 |
| a) | La pharmacodynamie et la pharmacocinétique du ciraparantag | 42 |
| b) | Les essais cliniques et les effets indésirables..... | 43 |
| B. | Les moyens de réversion non spécifiques | 44 |
| 1. | Les agents pro-hémostatiques..... | 44 |
| a) | Les essais cliniques et les effets indésirables..... | 44 |
| b) | La comparaison entre les CCP et de l'andexanet alfa..... | 46 |

| | | |
|------|----------------------------|----|
| 2. | La dialyse..... | 46 |
| 3. | Le charbon actif..... | 47 |
| 4. | L'acide tranexamique | 47 |
| X. | Conclusion..... | 48 |
| XI. | Annexes..... | 49 |
| XII. | Bibliographie..... | 51 |

V. Méthodologie

L'intérêt porté à ce sujet de mémoire est venu des conséquences dangereuses qu'induisent les anticoagulants oraux directs. Ce thème m'attire particulièrement étant donné l'augmentation de la consommation de ces molécules. Lors de la rédaction de ce travail, je me suis particulièrement basée sur des articles, des sites internet ainsi que sur des cours d'années précédentes qui traitent de la thématique ciblée. De plus, les bases de données consultées étaient principalement Pubmed, Google Scholar, ScienceDirect, Journal of Thrombosis and Haemostasis, etc. Mais également des articles fournis par mon promoteur, Jonathan Douxfils.

De plus, j'ai intégré régulièrement dans les équations de recherche, les opérateurs booléens. En effet, ces derniers permettent de réduire le champ de recherche. Ainsi, les mots clés/MESH utilisés dans les bases de données pour obtenir des articles étaient:

- Conventional coagulation tests dabigatran etexilate EXCEPT/AND edoxaban,
- TCA AND dabigatran,
- Anti-Xa chromogenic test AND rivaroxaban / apixaban,
- Thrombin generation test AND CAT,
- Thromboelastography AND/OR thromboelastometry,
- Emergency under DOACs,
- Dabigatran etexilate reversion OR idarucizumab,
- Idarucizumab AND andexanet alfa / OR ciraparantag,
- FEIBA® OR 4F-PCC, etc.

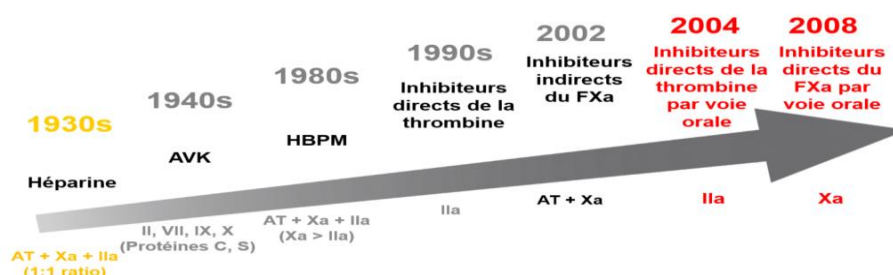
Lorsque je suis face à plusieurs articles traitant du même sujet, je me focalise particulièrement sur la fiabilité des documents. En effet, dans le cas d'étude clinique par exemple, nous pouvons nous référer à la pyramide des preuves. Toutefois, les critères aidant dans le choix d'un article reposent essentiellement sur la date de réalisation de l'article (articles récents 2015-2021) ainsi que sur les auteurs répertoriés dans le domaine comme J. Douketis, A. Godier, J. Douxfils, etc.

L'utilisation des antidotes dans le cadre de la chirurgie d'urgence ou lors de saignements reste assez récente, ce qui a rendu la recherche d'informations tumultueuse par moment. Malheureusement, comme le montre ce travail, les résultats d'études cliniques plus poussées ne sont pas encore publiés et de nombreuses études sont encore en cours, ce qui fait de ce mémoire, une introduction à l'utilisation des différents antidotes pour en déterminer ses perspectives de traitement.

VI. Introduction

Depuis plusieurs décennies, le traitement et la prévention des maladies thromboemboliques veineuses et cardiovasculaires reposent sur l'utilisation des antagonistes de la vitamine K (AVK) et des dérivés hépariniques. Cependant, le recours à ces molécules présente de nombreux inconvénients. En effet, les AVK nécessitent un monitoring biologique et possèdent des interactions médicamenteuses et alimentaires (Yavordios 2014). Leurs pharmacocinétiques et pharmacodynamies sont également imprévisibles. De plus, il existe une variabilité inter et intra-individuelle (Perzborn et al. 2011). En effet, cette variabilité de réponse est liée notamment à des variations d'apport en vitamine k endogène qui dépend de la flore bactérienne intestinale. Cette dernière peut être notamment altérée par les antibiotiques. Par conséquent, ces variations donneront des changements pharmacocinétiques mais aussi pharmacodynamiques en raison d'un manque de catalyseur dans la réaction de gamma-carboxylation des résidus glutamiques des facteurs de coagulation vitamine k dépendant. De plus, suite à l'existence de polymorphismes génétiques, en particulier le cytochrome P450 2C9 (CYP 2C9) et la vitamine k epoxyde reductase complex subunit 1 (VKORC1), l'obtention d'une dose optimale d'AVK s'avère difficile. En outre, le variant CALU et les mutations sur GGCX sont également impliqués dans la variabilité interindividuelle de la dose d'AVK, expliquant la complexité de ces molécules (Doux fils, et Beaufays 2021). De plus, ils nécessitent un certain temps avant d'agir et présentent une fenêtre thérapeutique étroite. De leur côté, les héparines ne sont administrables qu'en injection et augmentent le risque de thrombopénie. Toutes ces conséquences ont abouti à la recherche par les firmes pharmaceutiques d'un anticoagulant idéal qui ciblerait une enzyme spécifique de la coagulation ou une étape de la cascade la coagulation et qui augmenterait l'efficacité ainsi que la sécurité d'utilisation (Yavordios 2014; Perzborn et al. 2011). Dans les années 2000, de nouvelles molécules nommées anticoagulants oraux directs (AODs) ont vu le jour dans l'arsenal thérapeutique (voir figure 1) (Perzborn et al. 2011). Cependant, en 1992, l'équipe de Brandstetter et al. avait déjà accompli des recherches sur l'inhibiteur direct de la thrombine avec des structures cristallines (Brandstetter et al. 1992).

Figure 1 : Evolution des traitements anticoagulants (Adapté de Perzborn et al. Nat Rev Drug Discov 2011;10:61-75).



Depuis cet avènement, les pratiques médicales ont été bouleversées et le nombre de patients sous AOD a largement augmenté. Cette augmentation peut être liée à la majoration du nombre de patients souffrant de fibrillation auriculaire qui sont pris en charge par des anticoagulants par rapport à l'ère pré-AOD (INAMI 2017). Contrairement aux AVK qui nécessitent un relais par héparine suite à son début d'effet dans les 4 à 5 jours, les AODs procurent un effet particulièrement rapide (CBIP 2020). Ils possèdent également une facilité d'utilisation et ne nécessitent pas de monitoring thérapeutique fréquent suite à leur pharmacocinétique et pharmacodynamie au premier abord plus prévisible. De plus, ils présenteraient une large fenêtre thérapeutique et s'administrent par voie orale. Ces derniers interagissent faiblement avec les médicaments et les aliments (Chaudhary et al. 2020). En outre, la posologie simplifiée à dose fixe permet une meilleure compliance des patients (Laroche et al. 2018). Néanmoins, la demi-vie courte ainsi que la flexibilité de dosage réduite des AODs requiert tout comme les AVK une adhérence optimale du patient (Desai et Cornutt 2019). Le risque de saignement en particulier cérébral est diminué par rapport aux AVK tandis que le risque de saignement gastro-intestinal est majoré (Chaudhary et al. 2020). Cependant, malgré leurs avantages, le degré d'anticoagulation déterminé par des tests d'hémostase sera important à connaître en cas de saignement ou chez un patient devant subir une chirurgie d'urgence (Mullier 2015).

Pour finir, comme pour tous les agents antithrombotiques, il existe un risque important de complications hémorragiques associé soit à l'AOD lui-même, soit à la procédure chirurgicale ou aux comorbidités sous-jacentes (Faraoni et al. 2015). Comme cette conséquence reste une cause importante de morbidité et de mortalité dans le monde, la surveillance et la prise en charge périopératoire des AODs sont donc primordiales pour la sécurité du patient. Cependant, ces dernières se sont montrées assez contraignantes durant les premières années après la mise sur le marché des AODs suite au manque d'antidotes. En effet, ces derniers n'ont été mis sur le marché que depuis peu et ne sont pas utilisés d'emblée dû notamment à un coût financier important limitant parfois leur accessibilité (Dubois et al. 2017).

Ce mémoire aura pour but de discuter les différentes méthodes permettant d'anticiper ou de limiter les saignements chez des patients sous AOD devant subir une intervention chirurgicale programmée ou d'urgence. Pour ce faire, ce dernier s'articulera en trois parties. Tout d'abord, l'approche pharmacocinétique lors d'une intervention programmée sera discutée. Ensuite, l'approche laboratoire détaillant les différents tests d'hémostase sera abordée. Pour terminer, les divers antidotes nécessaires pour prendre en charge adéquatement les patients lors de saignement ou d'une chirurgie d'urgence seront présentés.

VII. Approche pharmacocinétique de la gestion périopératoire

L'utilisation de la stratégie pharmacocinétique lors d'une prise en charge préopératoire de patients traités par AOD nécessite de multiples renseignements. En effet, cette approche requiert des informations à propos des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament, de la prise concomitante d'autres traitements, des caractéristiques et comorbidités du patient, du risque thromboembolique et hémorragique de base du patient et du risque de saignement de l'intervention chirurgicale (Tripodi 2016a; Faraoni et al. 2015). De plus, cette section s'intéresse à la demi-vie d'élimination de l'AOD afin d'informer du moment idéal d'arrêt et de reprise de l'anticoagulant lors d'une chirurgie programmée (Spyropoulos et al. 2016).

A. Les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments

1. L'inhibiteur direct du facteur IIa (FIIa)

a) *Le dabigatran étexilate*

Cette molécule est un inhibiteur oral direct sélectif et réversible de la thrombine. En inhibant la thrombine libre, il empêche la transformation du fibrinogène en fibrine et donc la formation du caillot. Ce médicament est administré par voie orale sous forme d'une prodrogue qui sera métabolisée par une enzyme de type estérase, en son métabolite actif, le dabigatran (Faraoni et al. 2015; Dincq et al. 2014). La concentration plasmatique de dabigatran est influencée par la présence de polymorphisme génétique entre autre sur le gène carboxylestérase-1 (CES-1). (Gu et al. 2018) De plus, cet anticoagulant possède une faible biodisponibilité (3 à 7%) qui dépend du pH du tractus gastro-intestinal (Dubois et al. 2017). Toutefois, d'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'alimentation n'altère pas l'absorption mais retarde le temps d'obtention de la concentration maximale (T_{max}). De plus, le dabigatran peut être dialysé suite à sa faible liaison aux protéines plasmatiques (Dincq et al. 2014; EMA 2022). Étant donné que cet anticoagulant est majoritairement éliminé par le rein, à raison de 80%, un risque d'accumulation peut se produire en cas de fonction rénale altérée. Par conséquent, en Europe, cette molécule est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale (IR) sévère (clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 30 mL/min) (Dincq et al. 2014). Toutefois, la Food And Drug Administration (FDA) autorise le dabigatran pour les patients présentant une ClCr entre 15-30 mL/min moyennant une diminution de la dose journalière (INAMI 2017). Le traitement anticoagulant chez des patients avec une IR modérée (ClCr entre 30 et 50 mL/min) est parfois recommandé mais requiert une prudence et un ajustement posologique (Dincq et al. 2014). Seulement 20% du médicament est éliminé via le foie par glucuroconjugaison. Pour finir, la demi-vie de l'AOD se situe entre 12 et 17h et est indépendante de la dose administrée (Dubois et al. 2017; EMA 2022).

2. Les inhibiteurs directs du facteur Xa (FXa)

a) *Le rivaroxaban*

Ce médicament est un inhibiteur oral direct hautement sélectif et réversible du FXa (Dincq et al. 2014). Il inhibe la voie commune de la cascade de la coagulation en antagonisant le FXa libre et lié au complexe prothrombinase (Mueck et al. 2013; Gosselin et al. 2018). Il diminue de ce fait l'activation de la prothrombine en thrombine et le développement du thrombus (Mueck et al. 2013). Après ingestion, le rivaroxaban est rapidement absorbé. Cependant, le site de libération dans le tube digestif influence l'absorption de ce dernier. En effet, si l'administration se réalise en aval de l'estomac, l'absorption sera moindre (EMA 2021c). À des doses utilisées en prévention secondaire d'une thromboembolie veineuse (TEV) chez l'adulte et du traitement de la fibrillation auriculaire non valvulaire, la biodisponibilité n'est que de 66% à jeun et d'environ 100% avec la prise de nourriture (Dubois et al. 2017; Dincq et al. 2014). À des doses élevées, la biodisponibilité diminue suite à la faible solubilité de l'AOD (Samama et al. 2013). De plus, ce dernier est lié à plus de 90% aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine sérique (Dincq et al. 2014; EMA 2021c). La voie rénale élimine sous forme inchangée 1/3 du médicament, tandis que 2/3 subiront une dégradation métabolique dans le foie. De ces 2/3, la moitié sera éliminée par le rein et l'autre moitié par voie hépatobiliaire (Dincq et al. 2014; Samama et al. 2013). Cet AOD ne présente que des métabolites inactifs qui seront éliminés par voie fécale ou rénale (Dubois et al. 2017; Samama et al. 2013). En cas d'IR sévère, le rivaroxaban ne devrait pas être recommandé suite à sa clairance faiblement influencée par la fonction rénale (Dincq et al. 2014). De plus, son élimination en dehors du plasma se réalise avec une demi-vie d'élimination de 5 à 9h et s'allonge chez les personnes âgées (EMA 2021c).

b) *L'apixaban*

Également un inhibiteur direct hautement sélectif du FXa, l'apixaban est administré par voie orale (Dincq et al. 2014). Il possède une biodisponibilité de 50% environ pour des doses jusqu'à 10 mg. Après ingestion, l'apixaban est rapidement absorbé. De plus, la prise d'aliment n'affecte pas l'aire sous la courbe ni l'absorption de l'AOD à une dose de 10 mg. En outre, ce dernier est lié à 87% aux protéines plasmatiques (EMA 2021b; Dincq et al. 2014). Toutefois, les voies d'élimination du médicament sont multiples. En effet, l'excrétion rénale permettra d'éliminer 27% du médicament et 73% seront éliminés par le foie. Ainsi, son utilisation en cas d'IR sévère est déconseillée. Pour finir, sa demi-vie d'élimination se situe entre 8 et 15h (Dubois et al. 2017; Dincq et al. 2014). De plus, selon l'étude ARISTOLE, si le patient possède des antécédents ou

des risques de saignements gastro-intestinaux, cet AOD serait à privilégier dans la fibrillation auriculaire par rapport aux autres AODs (INAMI 2017).

c) L'édoxaban

Cette molécule est un inhibiteur du FXa possédant une biodisponibilité de 62% (Dubois et al. 2017). Même si l'exposition maximale est majorée par l'alimentation, l'effet sur l'exposition totale est restreint. In vitro, l'édoxaban est lié à environ 55% aux protéines plasmatiques. De plus, la forme prédominante de cet AOD dans le plasma est sous forme inchangée (EMA 2021a). En outre, le rein élimine 50% de l'anticoagulant et le reste est dégradé par métabolisme et excrétion biliaire/intestinale. De plus, le dabigatran et l'édoxaban possèdent certains points communs. En effet, après transformation, l'édoxaban donne des métabolites actifs (< 15%) tout comme l'activation de la prodrogue du dabigatran. Effectivement, le dabigatran acylglucuronide, métabolite actif de l'inhibiteur direct de la thrombine, compte pour 10 à 20% de l'activité totale anticoagulante (Dubois et al. 2017; EMA 2022). Après administration orale, son temps de demi-vie est de 10 à 14h (Dubois et al. 2017).

B. Les interactions médicamenteuses

Malgré le peu d'interactions pharmacodynamiques avec les AODs, il est important entre autres de mentionner les interférences avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, le clopidogrel, le ticagrélor, le prasugrel ainsi qu'avec l'acide acétylsalicylique. De plus, les héparines majorent le risque hémorragique lorsqu'elles sont combinées aux AODs (voir annexe 1). Toutefois, certaines associations médicamenteuses sont incontournables. En effet, un patient souffrant d'une fibrillation auriculaire et d'une maladie coronarienne par exemple aura recours à une double ou une triple association d'anticoagulant et d'antiplaquettaire. Effectivement, un AOD seul ne suffit pas pour prévenir un nouvel événement coronarien. Une récente méta-analyse a montré que l'association d'un AOD et d'un inhibiteur P2Y12 diminuait le risque de saignement sans majoration significative du risque d'évènement thrombotique coronarien. De plus, quatre essais contrôlés randomisés prospectifs ont montré que la double association, AOD et inhibiteur P2Y12, réduisait le risque de saignement par rapport à la triple association, AVK, aspirine et inhibiteur P2Y12. Ainsi, les guidelines pour la fibrillation auriculaire recommandent souvent de débiter par une courte période de triple association puis de recourir à une double association suivie d'une monothérapie d'AOD. Il est rarement recommandé de prolonger la triple thérapie au-delà de 30 jours. Toutefois, lorsque le risque athérothrombotique est élevé, le patient peut poursuivre la

triple association plus longtemps. De plus, le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban sont métabolisés par l'isoforme CYP 3A4 et sont aussi des substrats de la glycoprotéine P (P-gp). Toutefois, le dabigatran éxilate est majoritairement substrat de la P-gp. Ainsi, il est nécessaire de tenir compte des médicaments ou des boissons qui pourraient inhiber ou induire le CYP3A4 ou la P-gp. En effet, ces derniers risquent d'influencer le profil pharmacocinétique des AODs (voir annexe 2) (Steffel et al. 2021).

C. Les caractéristiques et comorbidités du patient

La prise d'AOD augmente chez les personnes âgées tandis que la fonction rénale évolue de façon inversement proportionnelle avec l'âge (Faraoni et al. 2015; Dincq et al. 2014). D'ailleurs, selon la ClCr calculée sur base de la formule de Cockcroft et Gault¹, l'arrêt de l'AOD pourra être impacté (Tripodi 2016a). En effet, avec un médicament majoritairement éliminé par le rein chez une personne qui a une fonction rénale endommagée, la pharmacocinétique des AODs sera affectée et leur demi-vie augmentera. Dans ce cas, il sera nécessaire d'en tenir compte lors de la période d'abstinence avant l'opération auquel cas, le risque hémorragique sera majoré (Faraoni et al. 2015; Dubois et al. 2017). De plus, il est primordial de réévaluer la fonction rénale régulièrement lorsque des événements sous-jacents peuvent l'altérer. (Dubois et al. 2017) En effet, un âge avancé, une fragilité, une infection ou une déshydratation par exemple risquent de modifier la fonction rénale. Dans ce cas, cette dernière doit être évaluée au moins une fois tous les 4 mois chez la personne âgée et fragile (Steffel et al. 2021).

En cas d'insuffisance hépatique, les propositions périopératoires ne conseillent pas de modifier la posologie des AODs avant une opération mais une analyse de la fonction hépatique et même de la fonction rénale doit être réalisée. En dehors d'une intervention chirurgicale, en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, le dabigatran éxilate, le rivaroxaban et l'apixaban peuvent être employés (Dubois et al. 2017; Dincq et al. 2014). Néanmoins, suite à l'augmentation de la concentration plasmatique des AODs en cas de maladie hépatique chronique modérée à sévère, il est recommandé d'analyser une fois par an la fonction hépatique ou tous les 4 mois chez les personnes âgées ou fragiles. Si certaines conditions intercurrentes impactent la fonction hépatique comme une planification d'une chimiothérapie myélosuppressive ou d'une thérapie de radiation, alors une réévaluation sera également

¹ Selon la formule de Cockcroft et Gault, la ClCr (en mL/min) = ((140 - âge en années) x poids corporel (en kg)) / 72 x créatinine sérique (mg/100 mL) Nb : La valeur obtenue est multipliée par 0,85 pour la femme (CBIP 2017).

nécessaire (Dubois et al. 2017; Steffel et al. 2021). Cependant, tous les AODs sont contre-indiqués lors d'une maladie sévère du foie (Steffel et al. 2021).

Pour terminer, il est également important de tenir compte de la variation génétique sur l'élimination des anticoagulants en préopératoire, tout comme, il est essentiel de s'intéresser au poids corporel extrême (< 50 kg), à l'âge avancé du patient et à la prise d'un médicament interagissant avec les AODs. En effet, tous ces groupes doivent faire l'objet d'une attention plus grande suite au risque d'augmentation de la demi-vie de ces derniers (Dubois et al. 2017; Tripodi 2016a). Ainsi, un plus long intervalle d'arrêt de l'anticoagulant et un suivi de l'activité anticoagulante résiduelle avant une intervention chirurgicale devraient être envisagés chez ces patients (Dincq et al. 2014).

D. Le risque thromboembolique et hémorragique du patient

1. Le risque thromboembolique

La prévention du risque de TEV peut être évaluée sur base du risque individuel du patient ainsi que du type d'intervention chirurgicale. En effet, Cassidy et al. ont montré une réduction de TEV de 84% après l'utilisation d'un protocole standardisé. Ainsi, le score de risque Caprini est un outil d'évaluation du risque d'apparition de TEV chez les patients chirurgicaux qui comprend 20 variables pour lesquelles est attribué un score en fonction du facteur de risque. Si ce dernier atteint 3 ou plus, le risque est élevé (Talec et al. 2016). De plus, un autre score, le score CHA₂DS₂-VASc, est fréquemment utilisé pour évaluer ce risque lié à la fibrillation auriculaire en l'absence de prise d'anticoagulant (voir annexe 3) (Dubois et al. 2017; Dincq et al. 2014). Ce dernier a montré une performante discrimination des patients à faible risque d'évènement thromboembolique. Il peut être employé également pour déterminer le traitement anticoagulant (Dubois et al. 2017). S'il est supérieur ou égal à 2, le risque de développer une TEV est majoré. Cependant, l'analyse du risque de thrombose périopératoire est extrapolée à partir du risque en dehors de l'intervention chirurgicale (Dubois et al. 2017; Dincq et al. 2014).

2. Le risque hémorragique

Les différents scores utilisés pour évaluer le risque de saignement présentent également une performance assez moyenne dans la prédiction de ce risque chez les patients sous AOD souffrant d'une fibrillation auriculaire; par conséquent, d'un point de vue du saignement pertinent sous AODs, les scores HAS-BLED et HEMORR₂HAGES seront préférés. Le calcul du score HAS-BLED est illustré en annexe 4 (Dincq et al. 2014). La prudence sera de mise avec un score supérieur ou égal à 3 étant donné que cela signe un risque élevé de saignement (Camm et al. 2012). Cependant, l'étude ARISTOLE a démontré un risque plus important de saignement

sous AVK par rapport à l'apixaban sans aucun lien avec le score HAS-BLED (Dincq et al. 2014). Ces scores n'ont jamais été approuvés pour aiguiller la prise en charge sous anticoagulant dans le cadre périopératoire. C'est la raison pour laquelle il est urgent de développer rapidement un score de risque de saignement adapté aux patients devant subir une intervention chirurgicale (Dubois et al. 2017).

E. Le risque hémorragique de l'intervention

Il existe peu de données à propos de l'identification du risque de saignement lié à l'intervention chirurgicale. L'estimation de ce risque reste controversée et les preuves à leurs propos ne sont pas suffisamment établies. De plus, des différences dans les techniques chirurgicales utilisées mènent à des variabilités dans la perte de sang. Les différentes classifications en fonction du risque hémorragique citées plus bas ne sont pas faciles à adopter en pratique clinique. En outre, il est essentiel de développer des directives à l'échelle de l'hôpital en fonction des procédures invasives (Dincq et al. 2014). Les moments d'interruption et de reprise de l'AOD seront dictés par le degré de saignement de la procédure (Dubois et al. 2017). Par conséquent, le guide pratique European Heart Rhythm Association (EHRA) a scindé les procédures en trois catégories en fonction du risque de saignement (voir tableau 1) (Steffel et al. 2021).

| | | Dabigatran | « Xabans » | |
|------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| Procédure à risque hémorragique mineure | Arrêt du traitement | 12 à 24h avant l'intervention | | |
| | Reprise du traitement | Le jour même de l'intervention | | |
| Procédure à risque hémorragique faible | Arrêt du traitement | CICr ≥ 80 mL/min | ≥ 24 h | ≥ 24 h |
| | | CICr 50-79 mL/min | ≥ 36 h | |
| | | CICr 30-49 mL/min | ≥ 48 h | |
| | | CICr 15-29 mL/min | / | |
| | Reprise du traitement | 6 à 8h après l'intervention | | |
| Procédure à risque hémorragique élevée | Arrêt du traitement | CICr ≥ 80 mL/min | ≥ 48 h | ≥ 48 h |
| | | CICr 50-79 mL/min | ≥ 72 h | |
| | | CICr 30-49 mL/min | ≥ 96 h | |
| | | CICr 15-29 mL/min | / | |
| | Reprise du traitement | 2 à 3 jours après et si risque de TEV élevé, héparine en plus dans les 6 à 8h après l'intervention | | |

Tableau 1 : Arrêt et reprise du traitement par AOD en chirurgie éleative (Adapté de Steffel et al. 2021).

1. Les interventions à risque hémorragique mineur

Ces interventions comportent peu de risque d'hémorragie avec un faible impact clinique. Il est donc recommandé de réaliser la procédure chirurgicale au niveau du creux de l'AOD, soit 12 à 24h après la dernière prise. Ensuite, l'anticoagulant sera repris le jour même de l'acte invasif, environ 6h après l'intervention, ou au plus tard le lendemain. Dans cette catégorie, il y a par exemple l'extraction dentaire et l'endoscopie simple sans biopsie (Steffel et al. 2021). Certains auteurs intègrent également dans cette section les gestes réalisables avec des niveaux d'AODs dans le sang. En effet, lorsque la concentration de ce dernier est inférieure à 30 ng/mL, ils autorisent l'intervention sans interruption de l'AOD (Dincq et al. 2014). Ainsi, si un saignement survient durant l'acte invasif, il sera léger ou facilement abordable par des moyens simples. Il ne peut être lié à l'AOD étant donné que sa concentration plasmatique est faible (Albaladejo et al. 2016a).

2. Les interventions à risque hémorragique faible

Contrairement au cas précédent, le risque est majoré mais l'hémostase est abordable. Une analyse de la situation permettra de distinguer un saignement normal et acceptable en fonction du geste, d'un saignement associé à l'AOD (Albaladejo et al. 2016a). Dans cette catégorie, il y a entre autres l'endoscopie avec une simple biopsie et une petite chirurgie orthopédique. Ce type de procédure ne nécessite pas de réaliser un pontage préopératoire par des héparines, ni de mesurer la concentration des AODs avant une intervention chirurgicale. Étant donné que l'heure d'arrêt de l'AOD dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et de la ClCr, il est conseillé selon le guide pratique EHRA d'arrêter le dabigatran 2 jours ou plus avant la procédure lorsque la ClCr est comprise entre 30 et 50 mL/min. Cependant, pour les « xabans », un arrêt d'un jour ou plus avant la procédure sera préféré lorsque la ClCr est supérieure à 30 mL/min (Steffel et al. 2021). Selon l'étude PAUSE, il est recommandé de reprendre le traitement 24h après l'intervention à risque faible de saignement quel que soit l'AOD (Douketis et al. 2019). Néanmoins, le guide pratique EHRA et le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) propose de redémarrer l'AOD 6 à 8h après ce genre d'intervention. Comme le risque hémorragique après un acte invasif peut être augmenté suite à la reprise de l'AOD à la dose totale, il convient d'être attentif à l'état du patient. En cas d'hémorragie survenant au cours de l'intervention chirurgicale, le schéma de reprise de l'AOD sera le même que ci-dessous (Faraoni et al. 2015; Steffel et al. 2021; Albaladejo et al. 2016b; Douketis et al. 2019).

3. Les interventions à risque hémorragique élevé

Cette section regroupe entre autres la chirurgie orthopédique majeure et la chirurgie cardiaque (Steffel et al. 2021). Étant donné que le geste est réalisé dans un organe ou tissus critique, une

hémostase optimale est requise. En effet, dans ce cas, le caractère incontrôlable du saignement ainsi que la gravité des conséquences fonctionnelles compliquent la gestion périopératoire (Albaladejo et al. 2016a). Lorsque la ClCr est comprise entre 50 et 80 mL/min, le guide pratique EHRA propose d'interrompre le dabigatran 3 jours ou plus avant la chirurgie et pour une ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min une durée de 4 jours ou plus est préconisée avant l'intervention. Le dabigatran nécessite un temps d'interruption plus long étant donné son élimination rénale prédominante. En ce qui concerne les autres AODs, lorsque la ClCr est supérieure à 15 mL/min, il est conseillé de stopper l'anticoagulant 2 jours ou plus avant la procédure invasive pour s'assurer d'une élimination totale du médicament chez tous les patients. Cependant, lors d'une chirurgie cardiaque ou de facteurs qui prédisposent à un risque de saignement, il sera nécessaire de mesurer la concentration résiduelle d'AOD dans le sang avant l'intervention (Steffel et al. 2021). La reprise de l'AOD dépend du risque de complication thromboembolique. En effet, selon toutes les recommandations, il est proposé de reprendre l'AOD 2 à 3 jours après la procédure. Cependant, si le patient présente un risque élevé de TEV ou en cas d'immobilisation prolongée, un pontage avec une dose prophylactique par de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou de l'héparine non fractionnée (HNF) sera débuté en plus dans les 6 à 8h après l'intervention. Néanmoins, une thérapie de transition ne doit pas être initiée d'emblée étant donné qu'elle ne diminue pas le taux d'évènements cardiovasculaires et majore le risque de complications hémorragiques (Faraoni et al. 2015). Afin de minimiser le risque de saignement suite à une reprise complète de l'AOD, certains schémas de prise en charge recommandent un redémarrage de façon progressive (Dincq et al. 2014). Lorsque la fonction rénale est affectée par la procédure ou l'état médical du patient, la ClCr sera vérifiée après l'intervention qu'importe le risque hémorragique (Albaladejo et al. 2016b).

Enfin, même si la stratégie pharmacocinétique utilisée dans la prise en charge peropératoire des AODs semble relativement facile et simple, elle n'est pas dépourvue d'inconvénients. En effet, elle nécessite la récolte de renseignements contraignants comme mentionné précédemment. De plus, cette stratégie est dépendante de la fonction rénale (Tripodi 2016a).

VIII. Approche laboratoire

Certaines situations cliniques particulières nécessitent une mesure ponctuelle de l'AOD pour évaluer son activité anticoagulante et aiguiller la prise de décisions cliniques (Yavordios 2014; Levy et al. 2013; Li et al. 2020). En effet, en cas d'acte invasif urgent, le suivi de l'élimination de l'AOD permet d'éviter le risque de saignement et/ou d'obtenir un médicament procoagulant si l'opération ne peut être reportée. Ses agents de réversion seront employés afin d'acquérir une concentration minimale optimale (Dubois et al. 2017). De plus, les tests de laboratoire semblent être intéressants au cours d'un saignement grave afin d'apprécier le besoin d'administrer un agent procoagulant ou un antidote spécifique et d'assurer la faisabilité d'un geste invasif pour conserver l'hémostase (Brown et al. 2016). Cependant, ces tests sont utiles si le moment de la dernière prise du médicament et la fonction rénale sont répertoriés. Ainsi, lorsque le pic plasmatique est atteint, les concentrations plasmatiques en AOD vont tout doucement régresser en fonction du temps de demi-vie de l'anticoagulant (Steiner et al. 2013). De plus, afin d'assurer la sécurité du patient, il est primordial de connaître l'impact des AODs sur les tests d'hémostase. En effet, le choix de ce dernier est capital pour éviter une interprétation inexacte (Gosselin et al. 2018). Cependant, la mesure de la concentration plasmatique en AOD n'est pas toujours réalisable, vu que la sensibilité du test au réactif utilisé ainsi que sa capacité à révéler de faibles concentrations d'AOD peuvent rendre impossible la mesure quantitative. Par conséquent, les tests qualitatifs seront employés lorsque les informations à propos des concentrations sanguines en AODs ne sont pas disponibles (Yavordios 2014; Tripodi et al. 2014). Sur base des résultats de ces tests, les équipes de soin pluridisciplinaires peuvent émettre des recommandations afin d'optimiser la sécurité des patients (Li et al. 2020). Ainsi, les deux principaux objectifs à atteindre dans le cadre périopératoire sont d'écarter une concentration cliniquement significative d'AOD avant une procédure d'urgence et avant une procédure à risque élevé de saignement (Dubois et al. 2017).

A. Les tests quantitatifs

Dans ce mémoire, seront détaillés tout d'abord les différents tests quantitatifs et leurs utilités dans la mesure de la concentration plasmatique en AOD lors d'une prise en charge d'urgence et d'un saignement. Ces tests qui évaluent plus précisément l'exposition à l'AOD en donnant une mesure quantitative de sa concentration sont à privilégier par rapport aux tests qualitatifs. En effet, ces derniers sont moins fiables que le dosage du médicament. Ils ne permettent pas de mesurer précisément la valeur cible de sécurité hémostatique. De plus, ils peuvent être faussement allongés, ce qui reporte l'intervention inutilement (Pernod et al. 2013).

1. Les différents tests quantitatifs

a) *La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS)*

Il s'agit du « Gold Standard » pour le dosage des AODs. Cette technique basée sur des caillots ou des méthodes chromogènes calibrées présente un degré élevé de sensibilité, de spécificité et de sélectivité (Gosselin et al. 2018). En outre, elle fournit une évaluation plus précise de la concentration plasmatique en AOD (Mahamad et al. 2018). Cependant, la disponibilité de ce test, le manque de matériau d'étalonnage universel, la variabilité inter-laboratoire, la complexité de la technique et les étapes de préparation des échantillons sont des freins à son exécution. De plus, l'absence d'harmonisation complique sa reproductibilité (Gosselin et al. 2018). Étant donné la longue durée pour réaliser ce test, il peut être incompatible lors d'une situation urgente (de Aranda et al. 2019).

b) *Le test chromogène à l'écarine (ECA)*

L'écarine est une métalloprotéase de la vipère, *Echis carinatus*, qui transforme la prothrombine en meizothrombine. Cette dernière peut être inactivée par le dabigatran. Comme le temps de coagulation à l'écarine (ECT), ce test prédilue l'échantillon du patient avec de la prothrombine pour réduire la limitation de ce facteur. L'ajout d'un substrat chromogénique spécifique de la thrombine lors du test évite les variables induites par le plasma du patient. Ensuite, la réaction sera lue après l'incorporation de l'écarine à l'échantillon et l'effet de l'AOD sera mesuré. Une bonne corrélation avec la LC-MS/MS s'est présentée suite à l'emploi d'un calibrateur du dabigatran (Gosselin et al. 2018). Contrairement à l'ECA, l'ECT n'est pas recommandé suite au manque de procédure standardisée pour doser le dabigatran (Mullier 2015).

c) *Le dosage chromogène anti-FIIa*

Comme l'ECA, un substrat spécifique de la thrombine est incorporé à l'échantillon de plasma et incubé un certain temps. Ensuite, le réactif de thrombine est ajouté et le résultat final est analysé. Une fois le dabigatran calibré, il existe une parfaite concordance avec la LC-MS/MS (Gosselin et al. 2018).

d) *Le temps de thrombine dilué (dTT)*

Un enregistrement du temps de coagulation est réalisé après l'introduction d'une quantité équivalente de thrombine et d'échantillon dilué (Gosselin et al. 2018). Une relation linéaire est présente entre le dTT et la concentration de dabigatran lorsque des calibrateurs d'AOD sont utilisés simultanément (Doux fils et al. 2018). Ce test permet une estimation précise de l'effet de l'AOD (Lippi et Favalaro 2015). Il présente aussi une bonne précision dans la zone de concentration de 50 à 500 ng/mL. Cependant, à des concentrations plus basses, une procédure sera adaptée (Doux fils et al. 2018). En outre, une corrélation existe également avec la LC-

MS/MS (Gosselin et al. 2018). Selon les propositions du Summary of product characteristics (SmPC), ce test ainsi que l'ECA sont préférables pour doser le dabigatran (Mullier 2015).

e) *Le dosage chromogène anti-Xa*

Ce test calibré à un AOD est comparable à la LC-MS/MS et est recommandé pour quantifier rapidement les inhibiteurs directs du FXa (Gosselin et al. 2018). De plus, il mesure des concentrations faibles et élevées en AOD avec une précision inter-laboratoire suffisante (Steffel et al. 2021). Ils sont également plus robustes que les tests globaux (Doux fils et al. 2018). La libération de p-nitroaniline (p-NA), provenant du substrat FXa chromogène, ajouté à l'échantillon est la base de ce test. En effet, en présence de « xabans », les FXa seront inhibés et, par conséquent, l'échantillon sera moins coloré (Kitchen 2016). Même si ses dosages sont sensibles aux « xabans », un taux inférieur à 30 ng/mL ne sera pas évalué de façon précise pour le rivaroxaban suite à une faible limite inférieure de quantification. Une procédure adaptée sera recommandée pour améliorer la sensibilité. Néanmoins, le dosage des AODs avec des étalons d'héparine peut être employé pour évaluer la présence de « xabans ». Cependant, la zone de linéarité et de quantification est faible ; une valeur plus faible que la limite inférieure de quantification signe une absence de concentration cliniquement significative (Gosselin et al. 2018). Actuellement, différentes trousse utilisant la technique chromogène avec étalonnage et contrôle pour les « xabans » sont disponibles (Steffel et al. 2021).

2. L'application des tests quantitatifs

a) *La prise en charge des patients sous AOD pour un geste invasif urgent*

Avant une procédure invasive d'urgence, il est nécessaire de noter non seulement l'âge, le poids et la clairance du patient, mais aussi la molécule, la dose utilisée, le nombre et l'heure de la dernière prise. Enfin, les tests d'hémostase usuels seront également analysés. En effet, lorsque le laboratoire peut transmettre une mesure de la concentration plasmatique en AOD, les tests abordés précédemment peuvent être employés. Ainsi, le GIHP a émis des recommandations sur la gestion d'un patient en fonction du dosage de l'AOD (voir tableau 2).

Lorsque la concentration plasmatique en AOD est inférieure ou égale à 30 ng/mL, l'opération peut être réalisée. Cette valeur est établie comme seuil sans majoration de saignement mais la pharmacocinétique des AODs fluctue malgré tout entre les patients. Cependant, des questions persistent sur la durée d'attente afin d'atteindre ce seuil de 30 ng/mL ainsi que sur la probabilité que la concentration en AOD atteigne le seuil dans un délai abordable.

Par contre, lorsque la concentration plasmatique en AOD est comprise entre 30 et 200 ng/mL, un arrêt de 12h après la dernière prise est nécessaire afin d'atteindre la concentration cible

comme mentionnée précédemment. Cependant, l'interruption avant la procédure chirurgicale d'urgence dépendra de la fonction rénale et de l'état du patient. Après ce délai, une mesure de la concentration plasmatique sera nécessaire avant d'approuver l'opération. Si l'état du patient ne permet pas d'attendre ce délai, le chirurgien procédera à l'intervention et antagonisera l'AOD en cas de saignement soudain, suivant la disponibilité dans le service. L'abord des différents moyens de réversion sera détaillé ultérieurement mais, néanmoins, les recommandations du GIHP proposent soit l'utilisation de concentrés de complexe prothrombinique (CCP) non activés ou soit activés (le Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity ou FEIBA®) tout en utilisant la dose la plus faible en première intention.

Toutefois, si la concentration plasmatique en AOD est comprise entre 200 et 400 ng/mL, un délai de minimum 1 jour est primordial pour espérer obtenir la valeur seuil. Après les 24h écoulées, une seconde mesure de l'AOD sera réalisée avant de procéder à l'acte invasif. En cas de fonction rénale altérée chez un patient sous dabigatran, il est impensable d'obtenir une concentration de 30 ng/mL en 1 à 2 jours. Par conséquent, pour cet AOD, une hémodialyse sera envisageable avant l'opération suite à sa faible liaison à l'albumine. En effet, une diminution de 40 à 60% de l'AOD peut être espérée avec ce moyen de neutralisation. Cependant, si l'intervention ne peut être déplacée, elle sera effectuée directement et en cas d'apparition de saignements inhabituels, un agent de neutralisation sera nécessaire.

Enfin, une concentration plasmatique supérieure à 400 ng/mL signe un surdosage. Le risque de saignement est majeur et des moyens de réversion doivent être utilisés pour éviter une hémorragie, tout en sachant que, la dialyse est impensable pour les « xabans ». Dans cette situation, l'espérance d'atteinte du seuil de sécurité hémostatique est faible (Pernod et al. 2013).

| | Dabigatran | Rivaroxaban |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Concentration en AOD < 30 ng/mL | Opérer | |
| 30 ng/mL < concentration en AOD < 200 ng/mL | Attendre 12h et redoser ou si urgence, opérer et si saignement anormal, antagoniser | |
| 200 ng/mL < concentration en AOD < 400 ng/mL | Attendre 12 à 24h et redoser ou si urgence : - Retarder au mieux - Discuter la dialyse si ClCr < 50 mL/min - Opérer et si saignement anormal, antagoniser | Attendre 12 à 24h et redoser ou si urgence : - Retarder au mieux - Opérer et si saignement anormal, antagoniser |
| Concentration en AOD > 400 ng/mL | Surdosage : risque hémorragique majeur | |

Tableau 2 : Prise en charge d'une chirurgie urgente chez un patient sous AOD sur base de la détermination de la concentration plasmatique (Adapté de Pernod et al. 2013).

b) La gestion des hémorragies chez des patients traités par AOD.

Lors d'un saignement peropératoire et postopératoire lié aux AODs, les tests d'hémostase peuvent également être utilisés (Steib et al. 2017). En effet, dans ce cas, il est essentiel aussi de doser l'AOD et la créatinine, de connaître l'âge et le poids du patient et d'analyser l'ampleur du saignement (Pernod et al. 2013; Godier et al. 2016a). En 2013, le GIHP a transmis une nouvelle démarche de prise en charge en fonction du dosage. Malgré l'arrivée de l'andexanet alfa, antidote des « xabans », les propositions émises en 2013 restent cohérentes. Cependant, le GIHP a réactualisé la gestion des saignements sous dabigatran depuis l'introduction de l'idarucizumab, son antidote. Ainsi, dans la gestion des hémorragies sous AOD, trois types de situations ont été décrites (voir tableau 3).

Lorsque l'hémorragie menace le pronostic vital ou fonctionnel et que des mesures conventionnelles d'hémostase comme la compression par exemple ne peuvent suffire, le GIHP propose de réaliser un prélèvement de sang pour mesurer la concentration de dabigatran et d'administrer 5g en intraveineux (IV) de son antidote, l'idarucizumab. La dose ne sera pas modifiée en fonction de l'âge, de la fonction rénale ou hépatique. Lorsque le saignement reprend, il sera recommandé de réaliser une seconde mesure de la concentration de dabigatran 12 à 18h après la prise de l'antidote spécifique ; et si la concentration de l'anticoagulant est supérieure à 30 ng/mL, une nouvelle dose d'idarucizumab sera à conseiller. En cas d'indisponibilité de ce dernier, les CCP seront proposés pour traiter l'hémorragie et annuler l'effet du dabigatran. Un renouvellement 8h après la prise sera sans doute nécessaire (Steib et al. 2017). De plus, le suivi de la concentration du médicament sera utile pour la décision opératoire complémentaire (Pernod et al. 2013). Pour les « xabans », le GIHP propose de façon hors autorisation de mise sur le marché, d'administrer uniquement des CCP activés ou non pour annuler l'effet anticoagulant. Malgré l'utilisation de ces agents de neutralisation, leur efficacité n'est pas purement établie et leur interprétation est parfois difficile.

En cas d'hémorragie grave ne menaçant pas le pronostic vital ou fonctionnel, il est proposé de rétablir l'hémostase par des mesures hémostatiques standards comme par exemple le tamponnement et la compression. En ce qui concerne le dabigatran, lorsqu'il n'est probablement pas la cause du saignement ($[dabigatran] \leq 50\text{ng/mL}$ ou date dernière prise $> 24\text{h}$ ou $\text{ClCr} > 50\text{mL/min}$) et que les gestes hémostatiques sont réalisables directement, des mesures non spécifiques seront envisageables. Toutefois, si les gestes hémostatiques ne sont pas indiqués ou que le saignement persiste malgré les mesures standards et si l'AOD est probablement responsable du saignement ($[dabigatran] > 50\text{ng/mL}$, date dernière prise $\leq 24\text{h}$ et

ClCr \leq 50 mL/min), l'antidote, idarucizumab, pourra être proposé. Cependant, si ce dernier est indisponible, le recours aux CCP reste une option possible. Pour les « xabans », lorsque les gestes hémostatiques sont envisageables, des mesures non spécifiques seront suffisantes. Néanmoins, lorsque les gestes hémostatiques ne sont pas indiqués ou que le saignement continue malgré le geste et que la concentration en AOD est supérieure à 30 ng/mL, il sera nécessaire de discuter avec le médecin d'une éventuelle réversion par du CCP si le service le permet. Tandis que si la concentration est inférieure ou égale à 30 ng/mL, il n'y a pas besoin de réversion et des mesures non spécifiques suffisent.

Lorsque le saignement n'est pas important, un traitement symptomatique sera envisagé sans arrêter l'AOD. En outre, il est proposé de rechercher une contre-indication à ce dernier. De plus, en concertation avec le médecin, il peut être envisagé de sauter une prise, de réduire la dose ou de la substituer pour rétablir l'hémostase et gérer le saignement (Steib et al. 2017).

| | Dabigatran | Rivaroxaban |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hémorragie menaçant le pronostic vital ou fonctionnel | Idarucizumab ou si indisponible, CCP activé ou non | CCP activé ou non |
| Hémorragie ne menaçant pas le pronostic vital ou fonctionnel | <ul style="list-style-type: none"> - Si geste hémostatique efficace et participation de l'AOD au saignement improbable ([dabigatran] \leq 50ng/mL ou date dernière prise > 24h ou ClCr > 50 mL/min) \rightarrow mesures non spécifiques - Si geste hémostatique non indiqué ou que le saignement persiste malgré le geste et participation de l'AOD au saignement probable ([dabigatran] > 50 ng/mL, date dernière prise \leq 24h et ClCr \leq 50 mL/min) \rightarrow idarucizumab ou si indisponible, CCP activé ou non | <ul style="list-style-type: none"> - Geste hémostatique efficace - Si geste hémostatique non indiqué ou que le saignement persiste malgré le geste : [AOD] > 30 ng/mL \rightarrow CCP activé ou non [AOD] \leq 30 ng/mL \rightarrow mesures non spécifiques |
| Hémorragie non grave | Traitement symptomatique | |

Tableau 3 : Gestion des hémorragies sous AOD (Adapté de Steib et al. 2017).

B. Les tests qualitatifs

Cette section traitera des tests qualitatifs utilisés en cas d'indisponibilité de la mesure de la concentration plasmatique en AOD et de leurs utilités dans l'évaluation de la présence ou de l'absence des AODs lors d'une prise en charge d'urgence ainsi que lors d'un saignement.

1. Les différents tests qualitatifs

a) *Le temps de prothrombine (TP ou TQ)*

Ce test est allongé de façon concentration dépendante par le dabigatran et le rivaroxaban avec une grande variabilité de sensibilité en fonction du réactif employé. Le TP est cependant moins sensible au dabigatran mais semble approprié pour détecter le rivaroxaban (Henskens et al.

2018; Gosselin et al. 2018). L'emploi de réactif plus sensible permet au test d'informer sur la présence de ce dernier aux niveaux minimal et maximal. En effet, un test normal affirme l'absence d'activité anti-Xa pertinente. Cependant, lorsque des réactifs peu sensibles sont utilisés, le TP sera prolongé au pic avec des concentrations thérapeutiques de rivaroxaban mais ne sera pas affecté au creux (Doux fils et al. 2018). Jusqu'à des concentrations de 200 ng/mL d'apixaban, le TP ne sera pas modifié (Gosselin et al. 2018). Cependant, pour cet AOD, le test, temps de venin de vipère de Russel dilué, sera à préférer. En effet, celui-ci sera prolongé avec l'AOD tandis que le TP sera lui inchangé (Doux fils et al. 2018). Pour le dosage de l'édoxaban, le TP sera plus sensible que le temps de thromboplastine partiel activé (APTT) (Gosselin et al. 2018).

b) Le temps de thromboplastine partiel activé (APTT ou TCA)

L'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) propose le test APTT pour évaluer l'intensité relative de l'effet du dabigatran (Mullier et al. 2014). En effet, ce test présente une sensibilité supérieure au dabigatran par rapport au rivaroxaban (Gosselin et al. 2018). Cependant, la sensibilité dépend du réactif et du coagulomètre utilisé, compliquant de ce fait, l'analyse des résultats (Doux fils et al. 2018). Avec des concentrations croissantes de rivaroxaban et de dabigatran, ce test qualitatif se prolonge de façon non linéaire. Une augmentation du test de manière concentration dépendante suivi d'un plateau à partir d'un taux de 200 ng/mL s'est présentée avec l'apixaban. Une mesure normale du TP et de l'APTT combinés élimine des concentrations de dabigatran au-dessus de 50 ng/mL. Malheureusement, la détection de rivaroxaban à des taux de 50 ng/mL ou d'apixaban à des concentrations de 200 ng/mL n'est pas réalisable. Suite à la faible sensibilité et spécificité de ces tests par rapport aux AODs, la capacité de doser leur concentration est médiocre et dépend des réactifs.

c) Le temps de thrombine (TT)

Ce test de dépistage est très sensible au dabigatran mais n'est pas influencé par la présence des inhibiteurs directs du FXa. Une prolongation du TT de manière significative s'est manifestée à des concentrations inférieures à 30 ng/mL. Cependant, des concentrations supérieures ou égales à 50 ng/mL entraînent un TT plus élevé que la limite supérieure de mesure (Gosselin et al. 2018). Il est aisé de comprendre qu'un TT normal exclut une concentration cliniquement pertinente de dabigatran avec une valeur prédictive négative élevée mais un test prolongé n'est pas nécessairement corrélé à une concentration supérieure à 30 ng/mL (Mullier 2015). Selon les guidelines, si l'AOD pris par le patient est connu, ce test semble le plus adapté pour le dabigatran. En cas de méconnaissance de la prise de l'AOD, l'APTT, le TP et le TT devront être utilisés. Lors d'urgence, il faudra être vigilant dans l'interprétation de ces tests étant donné

qu'ils présentent une faible sensibilité de dépistage (Henskens et al. 2018). De plus, ce dernier manque de standardisation et de spécificité (Mullier 2015).

2. L'application des tests qualitatifs

a) *La prise en charge des patients sous AOD pour un geste invasif urgent*

Quand bien même des seuils aient été définis sur base de recommandations (voir le tableau 4), il est important de mentionner que chaque test doit être analysé en fonction du réactif utilisé pour l'interprétation des résultats. En effet, ces derniers ne possèdent pas tous la même sensibilité à l'AOD (Doux fils et al. 2012a). Par conséquent, chaque laboratoire doit définir ses propres seuils (Mullier et al. 2014). Néanmoins, lorsque le ratio TCA et TQ est inférieur ou égal à 1,2, les cliniciens peuvent opérer sans attendre. En effet, il est estimé que la concentration en AOD est inférieure à 30 ng/mL.

Cependant, si le ratio TCA est compris entre 1,2 et 1,5 et que le TQ est supérieur à 1,2, il est recommandé selon le GIHP d'attendre au moins 12h et de réaliser ensuite un dosage spécifique ou un second test d'hémostase standard. Toutefois, lorsque le patient sous dabigatran présente une ClCr inférieure à 50 mL/min, il est improbable d'obtenir une concentration de 30 ng/mL en 1 à 2 jours. Par conséquent, dans ce cas, une hémodialyse peut être envisageable avant l'opération. Dans le cas où malheureusement, le clinicien est dans l'impossibilité d'attendre avant de réaliser le geste invasif urgent, il opérera le patient. Si un saignement inexplicable apparaissait, le recours à une neutralisation de l'AOD par du CCP activé ou non sera à envisager en fonction de la disponibilité dans l'hôpital.

Lorsque le ratio TCA est supérieur à 1,5, la situation est assez similaire à la précédente. En effet, il sera nécessaire d'attendre 12 à 24h avant d'obtenir un dosage spécifique ou un nouveau test TCA ou TP. Ce moment d'interruption permettra peut-être d'attendre le seuil de sécurité hémostatique. Cependant, si l'attente est incompatible avec l'urgence, l'intervention chirurgicale se déroulera directement et en cas de saignement inexplicable, le clinicien annulera l'AOD avec les moyens mis à disposition par le service (Pernod et al. 2013).

| | Dabigatran | Rivaroxaban |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ratio TCA et TQ \leq 1,2 | Opérer | |
| 1,2 < ratio TCA < 1,5 et TQ > 1,2 | Attendre 12 à 24h et redoser ou si urgence : - Retarder au mieux - Discuter la dialyse si CICr < 50 mL/min - Opérer et si saignement anormal, antagoniser | Attendre 12 à 24h et redoser ou si urgence : - Retarder au mieux - Opérer et si saignement anormal, antagoniser |
| Ratio TCA > 1,5 | Attendre 12h et redoser ou si urgence, opérer et si saignement anormal, antagoniser | |

Tableau 4: Prise en charge d'une chirurgie urgente chez un patient sous AOD sur base de la détermination TCA/TQ (Adapté de Pernod et al. 2013).

b) La gestion des hémorragies chez des patients traités par AOD

Si le dosage de la concentration plasmatique de l'AOD n'est pas disponible, la prise de décision lors d'hémorragie sous AOD peut également se baser sur des tests conventionnels d'hémostase. Les recommandations seront semblables quel que soit l'AOD (voir tableau 5). En effet, lorsque le saignement survient dans un organe critique, notamment intracérébral, l'administration d'agents procoagulants sera à privilégier.

Cependant, en cas d'hémorragie grave, trois situations sont à considérer. En effet, si les tests de la coagulation indiquent un TCA et TQ inférieur ou égal à 1,2, il n'y a pas lieu d'employer un agent hémostatique. La cause du saignement n'est sans doute pas liée à l'AOD. Toutefois, lorsque les gestes hémostatiques sont réalisables, ils seront utilisés en première intention qu'importe la concentration plasmatique en anticoagulant. Lorsque le TCA ou le TQ est supérieur à 1,2 et que le recours aux gestes hémostatiques n'est pas adapté, il est recommandé d'inhiber l'effet anticoagulant des AODs avec des CCP activés ou non. Ces agents procoagulants peuvent être répétés une seconde fois. Toutefois, dans ce cas de figure, l'obtention d'un dosage spécifique sera également nécessaire (Pernod et al. 2013).

| | Dabigatran | Rivaroxaban |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Hémorragie dans un organe critique | CCP activé ou non | |
| Hémorragie grave | - Si ratio TCA et TQ \leq 1,2 → Pas d'antagonisation - Si geste hémostatique réalisable, à privilégier - Si pas de geste hémostatique immédiat et ratio TCA ou TQ > 1,2 → Réversion et obtention d'un dosage spécifique | |

Tableau 5: Prise en charge d'une hémorragie grave chez un patient sous AOD sur base de la détermination TCA/TQ (Adapté de Pernod et al. 2013).

C. Les autres tests qualitatifs

D'autres tests qualitatifs plus récents peuvent également être employés lors d'urgence afin de prendre en charge les patients précocement. Cependant, malgré le fait que ces tests jouissent de plusieurs avantages comme ils seront démontrés ultérieurement, ils sont malheureusement peu disponibles actuellement dans tous les services hospitaliers.

1. Le test de génération de thrombine (TGT)

a) *L'apport du TGT par rapport aux tests conventionnels d'hémostase*

Avec ses fonctions pro et anticoagulantes, la thrombine est l'enzyme clé pour la formation et la dégradation du caillot (Espitia et Fouassier 2015; Fitzgerald et al. 2020). La concentration de cette protéase est fluctuante pendant l'étape de coagulation et varie en fonction du temps. En effet, la phase 1 du processus d'hémostase correspond à l'initiation et à l'amplification de la coagulation (temps de latence). La vitesse maximale d'augmentation de thrombine est obtenue en phase 2. Durant cette phase, l'aire sous la courbe représente le potentiel de thrombine endogène (PTE) qui correspond à la quantité totale de thrombine formée. Pour terminer, la phase 3 correspond au pic atteint par la génération de thrombine suivie d'une descente à la ligne de départ suite à l'inhibition par un anticoagulant naturel, l'antithrombine. Il est essentiel de générer suffisamment de thrombine pour avoir un caillot de fibrine stable et résistant. Si le patient a une capacité de génération de thrombine faible, les caillots générés seront formés de fibrines tissées lâchement qui seront perméables et plus sujet à la fibrinolyse. La prise en charge optimale et individualisée des patients en périopératoire repose sur l'évaluation de la capacité de génération de thrombine adéquate qui est cruciale pour débiter la coagulation. Cependant, pour détecter une anomalie au niveau de la génération de thrombine, les tests usuels d'hémostase peuvent être utilisés en complément. Néanmoins, ces derniers ne reflètent que la partie initiation et donnent peu d'information sur la génération de thrombine. En effet, ils s'arrêtent au moment où le caillot est formé certes mais ceci n'équivaut qu'à l'activation de 1 à 4% de la thrombine générée au total (Fitzgerald et al. 2020). Contrairement aux tests traditionnels d'hémostase qui détectent un risque de saignement par un allongement du temps de formation de caillot, ce test global d'hémostase, en estimant la capacité d'un patient à générer de la thrombine, permet d'individualiser les phénotypes hyper ou hypo coagulables (Espitia et Fouassier 2015). Une cohérence entre le phénotype biologique et clinique a bien été démontrée dans des situations pathologiques prédisposant à la thrombose ou au saignement. De plus, des études ont mis en évidence les avantages de ce test pour évaluer l'effet et le suivi des traitements et tout particulièrement des inhibiteurs directs de la thrombine (Fitzgerald et al. 2020; Membré et al. 2007).

b) *Les différents analyseurs du TGT*

Actuellement, il n'y a pas de test qui pourrait déterminer spécifiquement la génération de thrombine. Cependant, le thrombinoscope CAT de chez Stago Diagnostica est une technique fluorogénique semi-automatisée qui étudie la cinétique de l'activité de la thrombine au cours de toutes les étapes de la coagulation (Fitzgerald et al. 2020; Membré et al. 2007). Néanmoins,

cette dernière présente de nombreux inconvénients notamment une variabilité inter-laboratoire. Par conséquent, un autre analyseur de TGT, le ST-Genesis, a vu le jour récemment. En effet, ce système fluorogénique entièrement automatisé évalue également la génération de thrombine sur base du même principe que le CAT. Ce dernier permet d'obtenir entre autres des résultats standardisés dans tous les laboratoires ainsi qu'une calibration journalière (Doux fils et al. 2019). Lors de l'incorporation des réactifs et des échantillons dans la machine, tous les paramètres du thrombogramme seront analysés et les résultats de la génération de thrombine au cours du temps seront reportés sur un graphe (Membré et al. 2007). Cependant, il est aisé de comprendre qu'il y a une relation inverse entre le potentiel de génération de thrombine et le saignement postopératoire. Ainsi, une altération dans la génération de thrombine majore le risque d'hémorragie postopératoire (Fitzgerald et al. 2020; Membré et al. 2007).

c) Les effets des AODs sur le TGT

L'annexe 5 montre un allongement du temps de latence suite à la prise du dabigatran. Ce phénomène signe un retard dans l'émergence de la thrombine libre. De plus, le Tmax est prolongé mais ce dernier n'est presque pas modifié. Cependant, la hauteur du pic reste inchangée (Freyburger et al. 2011; Doux fils et al. 2012a). Toutefois, lors de la prise de rivaroxaban, le temps de latence a été allongé. De plus, le PTE ainsi que la hauteur du pic ont été diminués (Freyburger et al. 2011). Le rivaroxaban agit principalement sur la phase d'amplification. Même s'il est aisé de comprendre que les AODs réduisent la génération de thrombine, les données sont insuffisantes pour l'utilisation du TGT dans la surveillance des posologies et le dosage des AODs. Néanmoins, chez des patients qui ont subi une intervention chirurgicale nécessitant un agent de neutralisation, ce test détermine la posologie adaptée pour retrouver une génération de thrombine normale (Espitia et Fouassier 2015; Doux fils et al. 2012b). Actuellement, de nombreuses recherches sont en cours et la thrombinographie semblerait être utile à l'avenir pour évaluer une anomalie dans la génération de thrombine permettant de prendre plus vite les patients en charge et d'utiliser une thérapie hémostatique ciblée (Fitzgerald et al. 2020).

2. Les tests viscoélastiques (TVE)

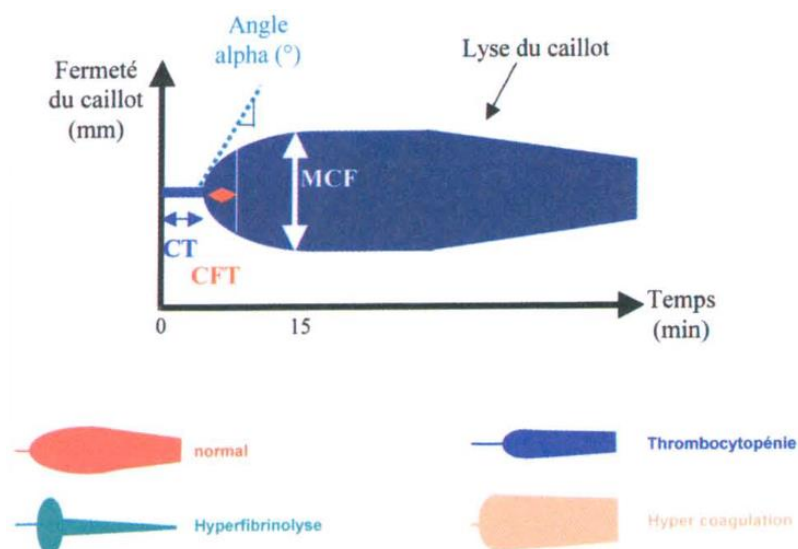
Lors de la prise en charge d'une hémorragie liée à une complication chirurgicale, la correction rapide de la coagulopathie est une priorité vitale. Dans le cadre de l'urgence, la biologie déportée permet au lit du patient de mesurer différents paramètres comme l'hémoglobine qui est essentielle à surveiller en salle d'opération ainsi qu'en post intervention. Les outils de biologie déportée évaluent de façon fiable l'hémostase des patients, détectent et traitent précocement les coagulopathies et évitent l'utilisation inutile de transfusion sanguine en

l'absence de trouble de la coagulation (David et al. 2012). De plus, ils sont utiles dans la recherche d'AOD avant une intervention chirurgicale d'urgence (Harenberg et al. 2013). Les TVE les plus souvent utilisés sont les techniques de thromboélastographie (TEG), la thromboélastométrie (ROTEM) ainsi que la sonorhéométrie, qui est en plein essor. Contrairement aux tests d'hémostase usuels qui nécessitent un temps plus long d'analyse et qui sont réalisés sur du plasma, les TVE sont effectués sur du sang total contenant des phospholipides cellulaires et des plaquettes (Bauters et Mazoyer 2007; Rouillet 2020). De plus, l'étude de la coagulation sur du sang total semblerait plus physiologique. En effet, ces tests s'intéressent lors des différentes étapes de la coagulation et de la fibrinolyse aux propriétés visqueuses et élastiques du sang total présent dans un tube citraté (Rouillet 2020). La principale caractéristique des TVE est leur sensibilité aux propriétés mécaniques du caillot (Rouillet et al. 2019). De plus, un des avantages de ces tests est l'apparition des résultats au bout de quelques minutes dès le contact entre le réactif et le sang total, ce qui est utile lorsque des diagnostics précis sont nécessaires en urgence (Rouillet 2020).

a) *Les différentes techniques*

Le TEG et le ROTEM amènent des informations sur la formation du caillot et ces propriétés mécaniques, sur sa stabilisation ainsi que sur sa dissolution (David et al. 2012). Ils suivent toutes les phases de la coagulation et aiguillent les méthodes de transfusion de produits hémostatiques lors d'un post trauma sévère par exemple. Les différents réactifs utilisés étudient les divers aspects de l'hémostase (Seyve et al. 2017). Ainsi, un tracé de thromboélastographie, représentant la fermeté du caillot en fonction du temps, est généré sur base de différents paramètres importants (voir figure 2) (Rouillet et al. 2019).

Figure 2 : Le TEMogramme (Bauters et Mazoyer 2007).



Contrairement au TEG, le ROTEM donne des informations plus complètes grâce à l'utilisation de plusieurs activateurs en explorant la voie intrinsèque, extrinsèque ainsi que le fibrinogène et la fibrinolyse (David et al. 2012). En outre, la technique de sonorhéométrie décrit également la totalité du processus de coagulation jusqu'à la lyse du caillot. De légers mouvements de ce dernier se produiront suite à un faisceau d'ultrasons (Roullet 2020). Ces ultrasons vont mesurer le temps de coagulation et quantifier la rigidité du caillot suite aux modifications des propriétés viscoélastiques du sang total lors de la coagulation. Cette rigidité donne une indication de l'état fonctionnel des facteurs de coagulation qui mènent à la formation de fibrine (Frydman et al. 2019). L'impédance croissante est enregistrée par l'appareil et transformée en un signal pour au final générer un tracé reflétant les propriétés viscoélastiques du caillot (Roullet 2020).

b) L'utilisation des TVE pour le suivi thérapeutique des AODs

Dias et al. ont essayé d'évaluer si le TEG pouvait déterminer rapidement les effets de l'apixaban, du rivaroxaban ou du dabigatran sur la formation de caillots dans des échantillons de sang provenant de sujets volontaires sains. Cette étude a démontré un allongement de la phase d'initiation de la coagulation ainsi que du temps jusqu'au taux maximal de génération de thrombine lors de la prise d'un AOD (Dias et al. 2015). Une autre étude a présenté l'emploi du ROTEM dans la détection des AODs. En effet, Seyve et al. ont montré que le paramètre, temps de coagulation, augmentait de façon dose-dépendant avec la concentration en AOD. Néanmoins, ce paramètre est incapable de détecter des concentrations de 50 ng/mL. Cette étude a également des limites suite aux faibles nombres d'échantillons testés par AOD. De plus, ce dernier n'est testé qu'in vitro (Seyve et al. 2017). En outre, une étude réalisée par Henskens et al. a rapporté divers avantages du ROTEM, dont l'obtention des résultats en moins de 5 min. De plus, ce dispositif possède une standardisation mondiale et peut être utilisé par le personnel dans le service des urgences ou comme test au point de service (POCT) dans les salles d'opération. Ce test peut d'ailleurs surveiller les agents qui neutralisent l'effet des AODs. Malgré le fait que l'étude menée par Henskens et al. s'aligne sur celle de Seyve et al, elle présente des faiblesses à savoir qu'uniquement deux AODs ont été analysés dans un petit échantillon et qu'il n'y a pas de tests de référence pour quantifier l'AOD (Henskens et al. 2018). En outre, Jenrette et al. ont réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique et ont analysé les valeurs du TEG chez des patients sous apixaban ou rivaroxaban devant subir une chirurgie d'urgence. Les résultats de cette étude ont montré que les paramètres du TEG n'ont pas été d'emblée affectés par la prise de « xabans » chez ces patients. En effet, l'utilisation de ce test ne semble pas sensible pour dépister la prise de ceux-ci. De plus, plusieurs études s'alignent et soutiennent le manque de fiabilité de ce test dans l'évaluation des AODs. Certes,

ces derniers influencent les paramètres TEG mais cette étude ne montre pas de corrélation avec les valeurs du test. Cependant, elle présente des limites notamment le fait que la gravité individuelle du traumatisme du patient ou la quantité de sang perdue n'a pas été prise en compte par les auteurs (Jenrette et al. 2022). Contrairement aux ROTEM et TEG qui possèdent des limites comme une complexité de fonctionnement et d'interprétation des résultats, leur insensibilité à des concentrations plus faibles que celles thérapeutiques mais également leur coût, le nouveau dispositif, Quantra®, surveille de façon rapprochée, automatisée et rapidement l'hémostase du patient. De plus, les résultats sont obtenus rapidement après le début du test (Bauters et Mazoyer 2007; Rouillet 2020; Frydman et al. 2019; Ferrante et al. 2016). Ces derniers pourraient être utilisés, associés à d'autres informations cliniques afin d'orienter les traitements corrigeant l'hémostase. Cependant, des études supplémentaires sont requises pour prouver l'utilité clinique du Quantra®. Actuellement, la technique de sonorhéométrie n'est utilisée que dans la détection de la présence d'une anticoagulation à l'héparine mais pourra sans doute un jour être élucidée dans la détection des AODs (Ferrante et al. 2016).

Ces TVE permettent la surveillance de l'hémostase lors d'urgence et le suivi des thérapeutiques hémostatiques (Bauters et Mazoyer 2007). De plus, ils aident à traiter ou anticiper le risque de saignement peropératoire en suivant et en prédisant les thérapies de transfusion (Rouillet 2020). Suite à l'obtention rapide de résultats, le GIHP propose leur utilisation pour indiquer la nécessité d'un traitement hémostatique (Rouillet et al. 2019). Cependant, ces tests n'ont pas encore été largement approuvés dans le contexte de la surveillance des AODs. Même si les études au sujet des TVE sont principalement descriptives, ces techniques montrent de grands intérêts et devraient bientôt faire partie de la prise en charge (Bauters et Mazoyer 2007; Rouillet 2020). Cependant, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer si les AODs modifient d'emblée les paramètres des TVE chez des patients aux urgences (Jenrette et al. 2022).

3. Le test urinaire

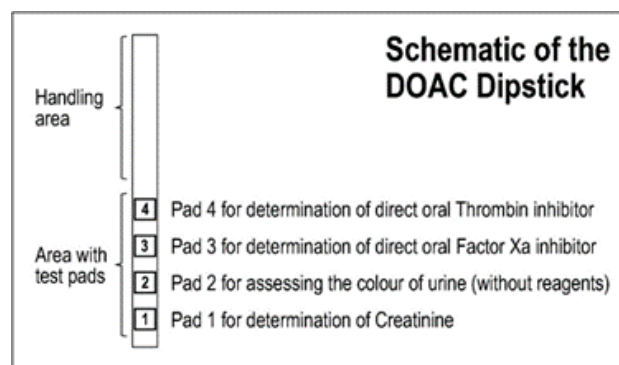
La majorité des tests de coagulation sont réalisés sur du plasma. Cependant, lorsque les échantillons de sang ne sont pas disponibles, des tests sur des échantillons d'urine peuvent être une option (Du et al. 2015). Contrairement au plasma, la concentration des AODs dans l'urine est beaucoup plus élevée suite à leur taux d'excrétion important dans un faible volume d'urine par rapport au volume de sang. De plus, entre 30 et 80% des AODs sont éliminés par les reins (Harenberg et al. 2019). De ce fait, une fonction rénale altérée impactera l'élimination des anticoagulants (Harenberg et al. 2015). Ainsi, un dispositif médical de diagnostic in vitro (IVD) nommé DOAC Dipstick a été conçu. Il utilise la technique de la chimie sèche. Contrairement

aux échantillons de sang et de plasma, les protéines de coagulation dans le plasma ne seront pas révélées. Cet avantage permet d'éviter les interférences entre les AODs et les protéines plasmatiques. De plus, ce test à usage unique donne des résultats qualitatifs en 10 minutes tout en étant non-invasif, précis, sensible et spécifique (Harenberg et al. 2015; 2019).

a) *Le principe de la bandelette réactive AOD*

Cette dernière renferme une matrice dans laquelle des enzymes et des substrats dirigés contre les AODs sont immobilisés pour les détecter. La mesure du taux de créatinine dans l'urine est essentielle pour interpréter la présence d'AOD et déceler une anomalie de la fonction rénale. En effet, un rein défectueux diminue la quantité de créatinine dans le sang. Pour ce faire, il existe deux types de bandelettes réactives AOD. En effet, la bandelette réactive prototype détermine les inhibiteurs directs du FXa et les inhibiteurs directs de la thrombine sur des bandelettes séparées pour l'analyse dans des échantillons d'urine séparés, tandis que la bandelette réactive commerciale présente des tampons séparés pour les « xabans » et le dabigatran sur une même bandelette réactive (Martini et al. 2021). Effectivement, ce test renferme un tampon pour détecter les AODs, la créatinine et la couleur de l'urine. La figure 3 montre la position et l'ordre des tampons sur le DOAC Dipstick (Harenberg et al. 2019). Une certaine méta-analyse a démontré des performances égales entre ces deux types de dispositifs malgré des différences techniques (Martini et al. 2021).

Figure 3: Schéma du principe de la bandelette réactive AOD (Harenberg et al. 2019).

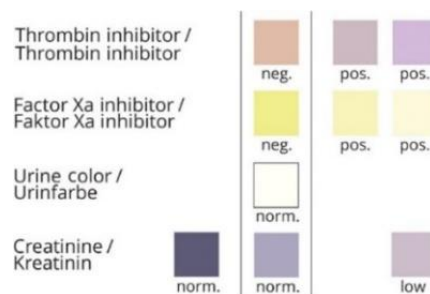


b) *Le fonctionnement du test*

Ce test repose sur l'apparition de couleur en présence ou en absence d'AOD qui peut être identifiée à l'œil nu en quelques minutes (voir figure 4) (Harenberg et al. 2015). En effet, les réactifs réagissent avec l'urine et des couleurs apparaissent suite à la libération d'un chromophore en lien avec le substrat. Il est important de préciser que la distinction entre les « xabans » ne peut être réalisée avec ce type de test. Le déroulement de ce dernier commence par l'immersion dans l'urine durant 2 à 3 secondes. Ensuite, les bandelettes réactives AOD sont laissées sur une surface durant 10 minutes puis sont comparées aux couleurs sur l'étiquette du

tube. Pour valider les résultats obtenus avec cette technique, la méthode LC-MS/MS a été réalisée dans l'urine. La comparaison de ces deux méthodes s'est montrée remarquable et a approuvé la cohérence des résultats de l'analyse visuelle (Harenberg et al. 2019). De plus, l'avantage de ce test est la possibilité de l'effectuer par du personnel qualifié ou par le patient lui-même. La standardisation du POCT n'est également pas obligatoire (Harenberg et al. 2015). En outre, l'utilisation du DOAC Dipstick permet de réduire la nécessité de plusieurs tests de laboratoire pour détecter la classe de ce dernier. Il diminue de ce fait le coût engendré par le nombre de test de laboratoire (Harenberg et al. 2019). Néanmoins, une limitation de ces différentes méthodes est la différence de temps de plus ou moins 2h entre la concentration réelle d'AOD dans le sang et l'arrivée dans les urines (Harenberg et al. 2015). L'évaluation peut également être compliquée à interpréter étant donné que la concentration de l'AOD dépend du temps entre la prise de ce dernier et le prélèvement d'urine. Un manque de données sur la pharmacocinétique en lien avec l'excrétion urinaire de l'AOD au cours du temps semble aussi être une barrière pour l'utilisation du POCT. Une autre limitation assez logique à l'application de ce test apparaît être l'IR sévère (Harenberg et al. 2013). Cependant, la validité des résultats obtenus sur des échantillons d'urine reste à déterminer dans des contextes cliniques spécifiques (Harenberg et al. 2015). De plus, il est primordial pour la prise de décision clinique de ne pas uniquement se baser sur les résultats de la bandelette réactive. En effet, le contexte de la maladie du patient doit également être analysé (Harenberg et al. 2019).

Figure 4: Résultats du test de la bandelette réactive AOD exprimés en couleur (Harenberg et al. 2019).



Pour terminer cette section, il est essentiel de souligner que le besoin de tests d'AOD continuera de croître à mesure que l'approbation des AODs s'étendra aux catégories de patients plus vulnérables, où la pharmacodynamie varie fortement (Dincq et al. 2014). Contrairement à la stratégie pharmacocinétique, l'approche laboratoire semble amener directement des preuves sur le niveau résiduel d'anticoagulant. En outre, l'utilisation des tests de laboratoire permet également d'éviter d'administrer des agents hémostatiques inutilement (Tripodi 2016b; 2016a).

IX. Les moyens de réversion des AODs

La prise en charge des hémorragies ou des interventions chirurgicales d'urgence s'est montrée complexe suite à l'absence d'antidotes spécifiques pour antagoniser les AODs (Chaudhary et al. 2020). De plus, le besoin de neutralisation des AODs risque de devenir un scénario clinique plus fréquent suite au vieillissement de la population et au potentiel associé d'utilisation majorée d'AOD (Levy et al. 2020). En général, les agents d'inversion rétablissent l'hémostase sans induire d'états hypercoagulables de rebond et sans risque de complications pro-thrombotiques (Chaudhary et al. 2020). Une enquête réalisée par les membres de l'American Society of Anesthesiology a montré que le choix entre les moyens de réversion reposait notamment sur le type de chirurgie d'urgence, sur le laps de temps d'obtention d'une hémostase et sur le risque de complications hémorragiques (Levy et al. 2020). Dernièrement, la FDA a accepté deux agents d'inversion, l'idarucizumab et l'andexanet alfa (Chaudhary et al. 2020).

A. Les moyens de réversion spécifiques

1. L'antidote du dabigatran étexilate

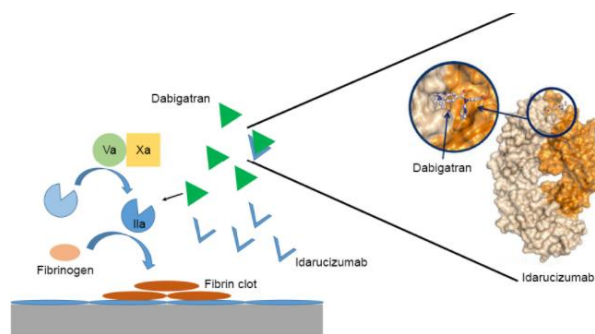
En juin 2014, l'idarucizumab a été approuvé par la FDA et autorisé aux Etats-Unis en octobre 2015 suite aux résultats encourageants de l'étude de phase III, Idarucizumab for Dabigatran Reversal (REVERSE-AD). Les guidelines internationales recommandent l'utilisation de l'antidote lorsqu'il est nécessaire d'antagoniser le dabigatran pour réaliser une intervention chirurgicale urgente ou lors d'hémorragies incontrôlées potentiellement mortelles. La dose optimale est de 5 grammes en perfusion IV au total à fournir en deux bolus de 2,5 grammes en moins de 15 minutes d'écart. Sur base des résultats finaux de l'étude REVERSE-AD, l'idarucizumab a été accepté pour une utilisation clinique en avril 2018 (Chaudhary et al. 2020).

a) *La pharmacodynamie et la pharmacocinétique de l'idarucizumab*

L'idarucizumab, un fragment d'anticorps monoclonal humanisé, ressemblant structurellement parlant à la thrombine va s'associer spécifiquement au dabigatran libre mais également lié à la thrombine avec plus d'affinité que l'AOD pour l'enzyme (voir figure 5). Malgré la ressemblance avec la thrombine, cet antidote ne possède pas d'activité procoagulante. Étant un inhibiteur hautement spécifique non compétitif du dabigatran, il crée un complexe irréversible avec l'AOD empêchant son effet. Ce complexe d'une demi-vie d'environ 45 minutes est majoritairement éliminé par excrétion rénale. Quel que soit l'âge et le sexe, un ajustement posologique n'est pas requis (Chaudhary et al. 2020; Hu et al. 2016). Cependant, une fonction rénale altérée a induit une diminution de la clairance et une demi-vie initiale allongée de l'antidote (Glund et al. 2019). Comme ce dernier est distribué uniquement dans le compartiment intravasculaire et que le dabigatran est réparti aussi au niveau extravasculaire, l'AOD va être

capté par l'idarucizumab vers le sang afin d'être éliminé. Un pic de concentration de l'antidote est approximativement obtenu dès la fin de la perfusion de 5 minutes et se réduit ensuite de quelques pourcents avec le temps. La mesure du dTT et de l'ECT évalue l'effet de l'AOD ainsi que son inversion par l'antidote. En effet, une réduction de ces deux temps de coagulation augmentée par l'AOD a été observée avec l'idarucizumab (Hu et al. 2016).

Figure 5: Idarucizumab et dabigatran lors d'un processus hémostatique (Proietti et Boriani 2018).



b) Les essais cliniques et les évènements indésirables

Dans une étude randomisée, en double aveugle de phase I et contrôlée par placebo, l'idarucizumab a engendré une inversion totale et immédiate de l'effet du dabigatran de façon dose-dépendant (Chaudhary et al. 2020). La pharmacocinétique de l'antidote a été évaluée chez des volontaires sains, chez des sujets âgés ou atteints d'IR (Glund et al. 2019). Ensuite, les participants volontaires ont reçu l'AOD durant 4 jours. Lorsque sa concentration était maximale, ils recevaient soit l'antidote à doses différentes ou soit le placebo. Avec des doses majorées d'idarucizumab, l'effet de l'AOD s'estompait progressivement. Une inversion de plus de 12h a été observée (Chaudhary et al. 2020). Lors de cette étude, l'IR était un des seuls facteurs à avoir modifié la pharmacocinétique de l'antidote (Glund et al. 2019). Cependant, aucune différence en termes d'effets indésirables n'a été observée entre les deux groupes, et aucun évènement thrombotique n'est apparu chez ceux-ci. Toutefois, des anticorps anti-idarucizumab ont été identifiés durant cet essai mais leurs concentrations étaient faibles, de sorte qu'ils n'ont eu aucun impact pertinent sur l'activité de l'antidote et aucun évènement indésirable suite à des réactions immunologiques n'a été aperçu. Lors de cet essai, des données rassurantes sur la tolérance ont été présentées (Hu et al. 2016; Chaudhary et al. 2020).

En outre, l'étude REVERSE-AD tend à évaluer l'efficacité de l'idarucizumab dans la réversion du dabigatran et son innocuité chez nonante patients présentant un saignement potentiellement mortel. Cette étude de cohorte prospective multicentrique et ouverte inclus des patients âgés de plus de 18 ans traités par du dabigatran et recevant l'antidote (Chaudhary et al. 2020; Hu et al.

2016; Glund et al. 2019). Cette étude a ensuite été divisée en deux groupes. Le groupe A montrant des saignements sévères et le groupe B allant subir une chirurgie d'urgence ou une intervention à risque hémorragique qui ne peut pas être retardée au-delà de 8h. Suite au profil pharmacocinétique du dabigatran libre semblable dans les deux groupes, tous les participants ont reçu deux doses de 2,5 g par voie IV en 15 minutes d'intervalle. En effet, la quantité nécessaire d'antidote doit être au moins équimolaire dans un rapport 1:1 à l'inhibiteur direct de la thrombine pour une liaison et une réversion totale de l'anticoagulant. Après l'administration de l'antidote, le taux de dabigatran libre a régressé en dessous de 20 ng/mL, ce qui donne peu ou pas d'activité anticoagulante (Glund et al. 2019). Le critère d'évaluation principal évalué sur base de la mesure du dTT et de l'ECT était le pourcentage total d'inversion de l'effet de l'AOD dans les 4h (Chaudhary et al. 2020). Le pourcentage médian maximal d'antagonisation de l'inhibiteur de la thrombine était de 100% sur base des deux tests de la coagulation (Glund et al. 2019). Le rétablissement de l'hémostase et la sécurité étaient d'autres critères d'évaluations. La réversion de l'anticoagulation complète et rapide a été démontrée en quelques minutes (Chaudhary et al. 2020). En ce qui concerne les effets indésirables, des complications thrombotiques sont apparues chez cinq patients. Étant donné qu'il n'y avait pas de groupe placebo, il est difficile de lier cet effet à la prise d'idarucizumab. De plus, comme dans l'essai de phase I, des anticorps anti-idarucizumab en faibles concentrations ont été découverts chez quelques patients. Une des limites de cette étude est l'absence de mesure de l'AOD avant l'administration de l'antidote pour orienter le suivi clinique. Il est donc essentiel d'être attentif lors de la post-commercialisation pour déterminer les potentiels effets indésirables non mis en évidence durant cette étude de phase III (Hu et al. 2016). Cependant, comme dans l'étude de phase I, l'IR a uniquement modifié la pharmacocinétique de l'idarucizumab (Glund et al. 2019).

Après la mise sur le marché de l'antidote, l'analyse complète de REVERSE-AD a identifié la nécessité d'une seconde dose de ce dernier chez certains patients. En effet, un allongement des tests de coagulation jusqu'à 24h après la prise de l'antidote s'est manifesté suite à la réapparition de concentration plasmatique de dabigatran libre supérieure au seuil de détection de 20 ng/mL. Cet effet rebond s'est manifesté par des saignements incontrôlables potentiellement mortels. La réapparition de l'AOD est la conséquence d'un retour du dabigatran extravasculaire vers le sang suite au gradient de concentration survenant après neutralisation (Gendron et al. 2018). Par conséquent, la surveillance du taux d'AOD est importante pendant 72h après l'injection de l'antidote (Gendron et al. 2017). En outre, la réapparition de concentration de dabigatran libre peut également être liée à une IR (Glund et al. 2019). Pour optimiser la prise en charge et le

suivi des patients avec un saignement, il est primordial de connaître la concentration initiale en AOD du patient avant l'inversion pour prédire un éventuel effet rebond. En effet, une concentration plasmatique initiale excédant le seuil de 200 ng/mL nécessite une seconde dose d'idarucizumab pour éviter ce rebond avec ses conséquences néfastes (Gendron et al. 2018).

Malgré le peu de littérature au sujet de l'utilisation de l'idarucizumab dans la pratique clinique, il peut être utilisé de façon appropriée dans les hémorragies menaçant le pronostic vital ou lors de saignements incontrôlés (Chaudhary et al. 2020; Gendron et al. 2017). Plusieurs rapports de cas ont mis en avant l'efficacité et la sécurité de l'antidote. Cependant, d'autres études de cohorte rétrospective chez l'adulte ainsi que des rapports de cas n'ont pas montré de différences de mortalité entre les deux groupes. De plus, des complications thrombotiques ont également été plus souvent décrites lors de la prise de l'antidote. Ces avis divergents montrent la nécessité de plus de données en vie réelle pour évaluer le profil de patients qui serait le plus approprié à recevoir l'antidote (Chaudhary et al. 2020). De fait, au Danemark, une étude statistique observationnelle rétrospective analysée en vie réelle a démontré l'efficacité de l'antidote. De plus, ce dernier peut être administré également en cas d'urgence sans saignement excessif. Aucune complication thromboembolique n'est apparue dans les 30 jours. La reprise de l'AOD s'est faite attentivement et prudemment. Cependant, pour les patients souffrant d'IR avec un taux élevé de dabigatran, des recherches futures sont requises (Bonde Hastrup et al. 2021).

2. L'antidote aux inhibiteurs du FXa

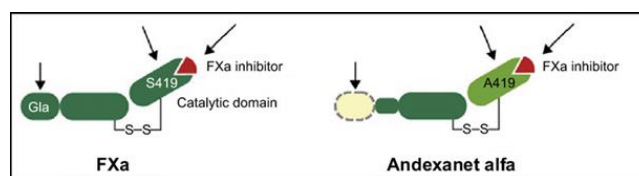
En novembre 2013, l'andexanet alfa, antidote dirigé contre les inhibiteurs du FXa et neutralisant son activité, a été autorisé par la FDA. En mai 2018, cet antidote a reçu un accord accéléré par la FDA pour les patients qui reçoivent du rivaroxaban ou de l'apixaban et qui ont besoin d'une inversion urgente de ces derniers suite à un saignement potentiellement mortel. Cependant, l'autorisation de mise sur le marché dépendait des données de deux essais de phase III de l'Andexanet Alfa, un nouvel antidote des effets anticoagulants des inhibiteurs de FXa (ANNEXA) (Chaudhary et al. 2020). Contrairement à l'idarucizumab, utilisé dans la chirurgie d'urgence, l'andexanet alfa est uniquement utilisé lors de saignements incontrôlés ou potentiellement fatals aux Etats-Unis et dans l'Union européenne (Levy et al. 2020). Cependant, suite aux données limitées concernant le potentiel risque thromboembolique, son autorisation et son utilisation en Europe sont assez restreintes (Luo et al. 2021). De plus, le coût s'élevant aux alentours de 58 000 dollars par dose endossé par le système des soins de santé ainsi que sa faible disponibilité dans les services sont des freins à son application (Sobolewski et al. 2021). La dose recommandée d'andexanet alfa est un simple bolus IV de 400 à 800 mg et suivie d'une

perfusion continue de 4 ou 8 mg/min durant 2h. Un temps de perfusion allongé semble nécessaire pour les patients qui doivent subir une procédure d'urgence ou dont le saignement ne s'estompe pas. L'heure de la dernière dose influencera le dosage (Chaudhary et al. 2020).

a) *La pharmacodynamie et la pharmacocinétique de l'andexanet alfa*

L'andexanet alfa est un analogue recombinant, modifié mais conservant une forte affinité aux inhibiteurs directs de FXa (Chaudhary et al. 2020; Hu et al. 2016). Pour rappel, dans la cascade de la coagulation, le FXa s'associe avec le FVa pour former le complexe prothrombinase qui va cliver la prothrombine en thrombine. Ensuite, ce dernier va transformer le fibrinogène en fibrine (Milling et Kaatz 2016). La création de l'andexanet alfa a nécessité deux modifications intéressantes à partir du FXa humain dont la substitution d'un résidu sérine par un résidu alanine au site actif ce qui empêche la molécule de cliver et d'activer la prothrombine. La seconde modification concerne l'élimination du domaine Gla (acide carboxyglutamique) pour éviter l'assemblage en complexe prothrombinase et donc empêcher tout effet anticoagulant (voir figure 6). Cet antidote agit comme leurre pour se lier et emprisonner les « xabans » présents dans le sang, augmentant, de ce fait, sa concentration plasmatique et réduisant sa concentration libre. Très semblable au FXa, l'andexanet alfa n'a cependant pas d'activité procoagulante suite à une mutation sérine en alanine en position 419 (Hu et al. 2016). N'étant pas spécifique uniquement aux « xabans », l'antidote se lie également aux héparines et à l'antithrombine III activée par le pentasaccharide (Milling et Kaatz 2016). De plus, il se lie à l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), un inhibiteur endogène du FXa, et réduit son activité. En outre, l'effet de l'antidote se manifeste rapidement, au bout de 2 à 5 minutes et persiste environ 1 à 2h après la fin de l'administration. Ses propriétés pharmacocinétiques ne sont pas altérées par l'âge du patient. Suite à sa demi-vie d'environ 1h, une administration continue par voie IV est requise pour obtenir une normalisation de l'hémostase (Chaudhary et al. 2020).

Figure 6: Conception de l'andexanet alfa (Kaatz et al. 2017).



b) *Les essais cliniques et les effets indésirables*

Des études de phase II chez des volontaires sains ont prouvé que l'andexanet alfa inversait les effets de l'apixaban. Cependant, les premières études ont montré que suite aux différentes propriétés pharmacocinétiques des « xabans », notamment leurs divers volumes de distribution, la dose requise d'antidote pour contrer leurs effets pouvait varier. Pour ce faire, deux études

cliniques de phase II randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, et monocentriques ont évalué l'innocuité et déterminé la dose d'antidote chez des patients recevant du rivaroxaban ou de l'édoxaban. Ces données en plus des données provenant de l'étude de phase II réalisée avec l'apixaban ont été utilisées pour définir les schémas posologiques d'andexanet alfa dans les essais de phase III et IIIb/IV (ANNEXA). Les patients ont reçu des schémas posologiques différents d'antidote et plusieurs critères d'inversion des « xabans » et de sécurité ont été analysés. L'antidote a eu un effet dose dépendant sur le profil pharmacocinétique des « xabans » induisant une diminution de leur effet par réduction de leur fraction libre ainsi qu'une augmentation de la concentration plasmatique totale de ces derniers. En effet, ce phénomène est lié à la redistribution des inhibiteurs directs du FXa de l'espace extravasculaire vers le plasma suite à la liaison des « xabans » à l'andexanet alfa. Une élévation des taux de D-dimères et des fragments 1 + 2 de la prothrombine sans événements thromboemboliques a été observée à la suite de cette étude. Cette augmentation est sûrement liée à la liaison andexanet alfa-TFPI. En effet, lorsque l'antidote est ajouté à du plasma contenant un « xaban », les tests de la coagulation montrent une augmentation de la génération de thrombine. Avant d'administrer l'antidote, il est nécessaire de s'intéresser aux risques thrombotiques induits par l'augmentation de la génération de thrombine (Lu et al. 2020).

Actuellement, les essais de phase III de l'ANNEXA évaluent l'efficacité et la sécurité de cet antidote sur base de la génération de thrombine et de l'activité anti-FXa chez des participants volontaires sains âgés sous apixaban (ANNEXA-A) et sous rivaroxaban (ANNEXA-R). Ces deux études randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo avaient comme critère de jugement principal, la variation moyenne en pourcentage de l'activité anti-FXa (Chaudhary et al. 2020; Lu et al. 2020). Les résultats des études ont démontré qu'un simple bolus d'antidote diminuait directement l'activité de l'apixaban durant 1 à 2h. L'évaluation de la diminution de l'AOD dans la partie non vasculaire ainsi que la régularisation de la génération de thrombine ont été permises lors d'un bolus IV de 400 mg succédé par une perfusion de 2h (Hu et al. 2016). Cependant, aucun événement indésirable grave ni de complications thrombotiques n'ont été évalués lors des essais cliniques. Toutefois, certains patients ont développé des anticorps non neutralisants anti-andexanet alfa en faibles concentrations. Des augmentations de 1 à 3 jours des fragments 1+2 de la prothrombine et de D-dimère ont été observées (Chaudhary et al. 2020).

L'ANNEXA-4, une étude de phase IIIb/IV, est un essai de cohorte prospectif, ouvert à groupe unique et multicentrique réalisé sur base de résultats de laboratoire. Cependant, cette étude est la première à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'andexanet alfa chez l'homme présentant

une hémorragie potentiellement fatale. Comme l'essai REVERSE -AD, il n'y a pas de groupe témoin, ce qui constitue une limite. De plus, il persiste toujours une incertitude quant à la durée de l'inversion de l'AOD lors d'une procédure chirurgicale suite à la courte demi-vie de l'antidote. Cependant, la proportion de patients possédant à 12h une efficacité hémostatique parfaite ou bonne était de 82%, selon des critères définis au préalable (Connolly et al. 2019; Chaudhary et al. 2020). Néanmoins, les données concernant l'utilisation de l'andexanet alfa en pratique clinique sont limitées et des informations en vie réelle après commercialisation sont requises pour définir le rôle de l'antidote dans la restauration de l'hémostase après avoir reçu des AODs (Chaudhary et al. 2020). En 2019, un essai randomisé de phase IV a débuté afin d'analyser la comparaison de l'antidote par rapport aux soins conventionnels pour le saignement aigu chez des patients recevant un « xaban » (Lu et al. 2020).

Un autre inconvénient de l'antidote est la restriction des tests chromogéniques anti-FXa en leur présence. Habituellement, en présence du plasma du patient, une réaction d'équilibre s'établit entre les concentrations molaires de l'antidote et du « xaban » et la liaison qui les unit persiste. Malheureusement, lors du test chromogénique anti-FXa, l'échantillon de plasma est dilué avec du FXa bovin et du substrat chromogénique FXa, réduisant le taux de liaison ce qui mène à un éloignement des deux entités. Lors de cette séparation, la quantité libre de l'AOD augmente, ce qui majore son effet. De ce fait, les résultats des tests anti-FXa standard sont erronés, dû à une augmentation faussée de l'activité de l'AOD. Suite à cet évènement qui réduit l'utilisation du test standard, Portola a développé un test anti-FXa modifié avec une faible dilution de l'échantillon de plasma (2,6 fois contrairement à 44 fois lors du test standard). Ce nouveau test a été utilisé lors d'études précliniques et cliniques de l'andexanet alfa et se déroule de la même manière que le test standard ; les résultats obtenus avec ce test modifié corrèlent parfaitement avec les valeurs attendues du PTE et de la concentration d'anti-FXa non lié mesuré par LC-MS/MS (Portola Pharmaceuticals 2019).

3. Le ciraparantag

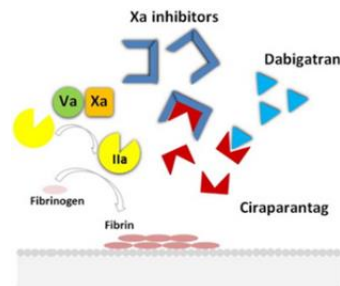
Le ciraparantag, nommé également aripazine ou PER977, est une petite molécule synthétique hydrophile et cationique développée par Perosphere. Initialement créé pour neutraliser l'effet des dérivés hépariniques, cet antidote s'est avéré efficace pour les AODs (Jourdi et al. 2019).

a) *La pharmacodynamie et la pharmacocinétique du ciraparantag*

Le ciraparantag se lie au HNF, au HBPM, au fondaparinux, à l'inhibiteur direct du FIIa et aux inhibiteurs directs du FXa par des liaisons hydrogènes non covalentes et des interactions charge-charge (voir figure 7) (Hu et al. 2016; Milling et Kaatz 2016). Par conséquent, l'antidote

bloque les AODs empêchant leur liaison aux FIIa et FXa, ce qui antagonise leurs effets anticoagulants et restaure la coagulation. Ce peptide ne se lie pas aux facteurs de coagulations ni aux autres protéines plasmatiques. De plus, contrairement à l'andexanet alfa, il ne donne pas de complication pro-thrombotique mesurée par les D-dimères (Milling et Kaatz 2016).

Figure 7 : Mécanisme d'action du ciraparantag (Arbit et al. 2016).



Dans la littérature, il existe peu de données publiées sur le mécanisme d'action exact de l'antidote. Cependant, des études *in vitro* sur des modèles de saignements par transsection de queue de rats ont montré par des tests de TEG que le ciraparantag avait une efficacité remarquable pour inverser l'effet des « xabans » et réduire le saignement (Hu et al. 2016). En parallèle, le rivaroxaban ou l'apixaban a été ajouté à du sang humain en présence de l'antidote et son effet sur l'AOD a été évalué par des tests chromogènes. Il a été conclu que l'activité des AODs diminuait proportionnellement à la dose d'antidote (Milling et Kaatz 2016).

b) Les essais cliniques et les effets indésirables

Un essai clinique de phase I, *ClinicalTrials.gov NCT01826266*, tente d'évaluer la tolérance, la sécurité, les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'une prise de l'antidote chez l'homme volontaire sain après une prise unique d'édoxaban. Cette étude randomisée, en double aveugle, et contrôlée par placebo montre que le ciraparantag donné à une seule dose inverse totalement et en toute sécurité les effets de l'édoxaban. Dans cette étude d'élévation de dose, quatre-vingt patients sains ont été divisés en plusieurs groupes. Ils ont reçu une seule dose de 60 mg d'édoxaban et des doses différentes de ciraparantag (100 à 300 mg IV en une dose) ou de placebo 3h après l'anticoagulant. À la suite de cette étude, l'antidote s'est montré efficace et sans danger à des doses 3 fois au-dessus de la normale. Le ciraparantag a diminué le temps de coagulation et a inversé l'effet de l'AOD dans les 10 minutes. De plus, son effet a persisté durant 24h. Des tests de l'hémostase ont permis de mesurer l'effet de réversion du ciraparantag et une excellente corrélation avec la pharmacocinétique de l'édoxaban a été confirmée (Hu et al. 2016; Ansell et al. 2017). Cependant, quelques effets indésirables suite à l'administration du ciraparantag se sont manifestés comme par exemple des céphalées, des rougeurs faciales transitoires ainsi qu'une dysgueusie associée à l'injection IV (Milling et Kaatz 2016). En outre,

des études de phase II s'intéressant à l'inversion de l'édoxaban par des doses croissantes de ciraparantag sont en préparation (Hu et al. 2016). Actuellement, cette petite molécule reste en cours de développement. Cependant, la FDA a accepté une poursuite accélérée à l'évolution du ciraparantag et un essai de phase III évaluant l'efficacité de l'antidote à reverser l'effet de l'édoxaban a été annoncé (Milling et Kaatz 2016). Depuis quelques années, le développement de cette molécule s'est montré fastidieux suite à la difficulté à évaluer son activité. En effet, le ciraparantag interfère avec les tests d'hémostase standards qui emploient notamment le citrate et l'EDTA comme réactifs. Pour ce faire, un test POC est en développement pour surmonter ce problème (Jourdi et al. 2019). Cependant, l'apparition rapide de l'effet, la réduction des saignements dans les modèles d'animaux, les effets pharmacodynamiques prolongés et la tolérance renforcent le potentiel du ciraparantag comme antidote (M. Siegal 2021).

B. Les moyens de réversion non spécifiques

1. Les agents pro-hémostatiques

Actuellement, trois agents de réversion non spécifiques existent lors d'hémorragies graves associées aux AODs (Godier et al. 2016a). Les CCP sont des dérivés de plasma humain qui renferment des quantités diverses de facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (Jourdi et al. 2019). Ces agents procoagulants sont sous forme de FEIBA® de 30 à 50 UI/kg, de CCP non activé de 25 à 50 UI/kg (association de 4 facteurs vitamine K dépendants) ou de facteur VII activé recombinant (rFVIIa) (Pernod et al. 2013; Albaladejo et al. 2016a). Ces molécules neutralisent les AODs en majorant la génération de thrombine (Jourdi et al. 2019). Cependant, le rFVIIa n'est plus utilisé suite à une balance bénéfice/risque néfaste, notamment le risque pro-thrombotique (Pernod et al. 2013; Albaladejo et al. 2016a).

a) Les essais cliniques et les effets indésirables

Bien que l'efficacité des CCP soit bien établie pour antagoniser les AVK, les données concernant l'efficacité et la sécurité des CCP à 4 facteurs pour antagoniser les inhibiteurs directs du FXa sont limitées à des études observationnelles rétrospectives et prospectives (Barra et al. 2020). De plus, l'efficacité des agents hémostatiques semble peu établie étant donné qu'ils n'ont été évalués qu'in vitro ou ex vivo chez des sujets sains et chez l'animal. L'utilisation de ces derniers pour reverser l'effet des AODs est hors autorisation de mise sur le marché mais sont recommandés lorsqu'aucun agent de réversion spécifique n'est disponible (Albaladejo et al. 2016a). Néanmoins, aucune preuve solide de leur efficacité en pratique clinique ne demeure actuellement (Jourdi et al. 2019). Les CCP ont tout de même corrigé rapidement le PTE modifié par le dabigatran ou le rivaroxaban évalué par un TGT. Plusieurs études portant sur l'animal et l'homme ont néanmoins des conclusions contradictoires et les résultats sont assez hétérogènes

complicant l'interprétation. De plus, l'efficacité de ces moyens de réversion est difficile à démontrer. En effet, il n'y a pas de lien entre la correction des paramètres d'hémostase et la gestion des saignements. En outre, les CCP ont un effet proportionnel à la dose mais n'ont qu'un faible effet sur le volume du saignement (Godier et al. 2016a). Cependant, un des inconvénients de ces agents est le risque de complication pro-thrombotique qui est le plus marquant pour le rFVIIa (Albaladejo et al. 2016a; Godier et al. 2016b).

Pour la réversion des « xabans », les CCP à 4 facteurs inactivés sont préférés suite au risque de thrombose majoré avec les CCP activés et le rFVIIa (Kaide et Gulseth 2020). D'autres études in vitro contradictoires suggèrent que le CCP activé pourrait être plus efficace que les deux autres pour annuler l'effet de l'apixaban à dose thérapeutique ou supérieure. En effet, le CCP activé corrige les altérations de l'hémostase induit par l'AOD en développant rapidement un réseau de fibrines proche de la normale et en restaurant d'autres paramètres. Tandis que les CCP à 4 facteurs n'ont eu qu'un faible effet uniquement sur l'amélioration de la structure du caillot et sur les paramètres qualitatifs. La combinaison du rFVIIa et du CCP à 4 facteurs n'a pas corrigé autant de paramètres que le CCP activé. Il semblerait que le FXa et la prothrombine contenus dans le CCP activé joueraient un rôle essentiel pour antagoniser les « xabans ». Cependant, des études cliniques avec des critères d'évaluation thrombotiques et hémorragiques définis sont requises pour affirmer ses résultats (Martin et al. 2015).

Une étude animale expérimentale a essayé de montrer in vitro que les CCP sont également efficaces pour antagoniser le dabigatran. En effet, l'utilisation de prothrombine, constituant majeur du CCP, inverse l'effet anticoagulant du dabigatran en amenant de la thrombine pour convertir le fibrinogène en fibrine ce qui empêche l'altération du caillot. Dans de nombreuses études précliniques, les CCP ont montré leurs succès pour restaurer l'hémostase. Cependant, il existe peu de données qui sous-tendent leur utilisation chez l'homme pour inverser l'effet du dabigatran. De plus, le choix du test de coagulation utilisé pour surveiller l'effet de l'inhibiteur direct de la thrombine est important. En effet, le dosage doit être sensible non seulement à l'anticoagulant utilisé, mais également aux effets de l'agent d'inversion. Dans cet essai, le ROTEM a été utilisé pour analyser l'activité de l'AOD. En effet, les CCP ne se lient pas à l'AOD mais par contre surmontent l'activité anticoagulante en majorant la disponibilité du substrat pour la coagulation. Ces agents pro-hémostatiques pourraient donc être une option thérapeutique pour vaincre les saignements graves chez des patients sous dabigatran. En outre, des données provenant de patients sous AOD sont nécessaires pour approuver l'efficacité, la dose optimale et la sécurité des CCP pour l'inversion du dabigatran (Grottke et al. 2014).

b) *La comparaison entre les CCP et de l'andexanet alfa*

Une étude rétrospective monocentrique avec une petite population hétérogène de patients a essayé d'évaluer les résultats cliniques et hémostatiques des CCP à 4 facteurs et de l'andexanet alfa chez des patients présentant des hémorragies intracrâniennes sous inhibiteurs directs du FXa. Une efficacité hémostatique excellente ou bonne a été atteinte chez 88,9 % des patients dans la cohorte sous andexanet alfa tandis que 60 % chez les patients dans la cohorte sous CCP à 4 facteurs. Un bon résultat fonctionnel à la sortie de l'hôpital défini par un certain score a été démontré également. Cependant, une augmentation de 433 % dans le coût direct en médicament a été observée chez les patients recevant l'antidote spécifique. De plus, une incidence de thrombose était majorée dans le bras recevant ce dernier. Un délai de traitement plus long, expliqué par la complexité accrue de la composition de la molécule, s'est manifesté. Cependant, les patients recevant le CCP présentaient un volume d'hémorragie intracrânienne plus important avant réversion (Barra et al. 2020). Une récente méta-analyse évaluant l'efficacité et la sécurité du CCP à 4 facteurs et de l'andexanet alfa pour la gestion des saignements suite à un « xaban » a également appuyé les propos de l'analyse rétrospective de séries de cas. En effet, cette méta-analyse a démontré que le taux d'évènements thromboemboliques était majoré dans le groupe andexanet alfa (24% contre 19% pour le CCP). De plus, le taux de mortalité à 30 jours était supérieur pour l'antidote (13% contre 4% pour le CCP). Il est recommandé selon cette méta-analyse de préférer les CCP. En effet, les deux groupes donnent un taux d'hémostase rétablie semblable avec un taux plus faible de complications pour le groupe sous CCP. L'antidote ne devrait être utilisé que lorsque le saignement peut être potentiellement fatal ou incontrôlable. Cependant, d'autres études sont à réaliser étant donné que la méta-analyse n'a pas utilisé un groupe contrôle, limitant de ce fait la robustesse de leurs résultats (Luo et al. 2021). En ce qui concerne l'utilisation de l'andexanet alfa, il sera nécessaire d'analyser plus en profondeur leur rentabilité dans la pratique clinique par rapport aux CCP. Un large essai randomisé contrôlé est nécessaire pour déterminer si l'antidote fournit des résultats cliniques améliorés par rapport aux CCP à 4 facteurs pour gérer les hémorragies intracrâniennes sous « xabans » (Barra et al. 2020).

2. *La dialyse*

Contrairement aux inhibiteurs directs du FXa, le dabigatran peut être éliminé par hémodialyse étant donné sa faible liaison plasmatique (Albaladejo et al. 2016a). Cette approche semble également efficace chez les patients souffrant d'IR terminale. Une réduction de la concentration plasmatique en dabigatran a pu être démontrée par plusieurs rapports de cas. Néanmoins, cette procédure ne peut être utilisée chez des patients hémodynamiquement instables présentant un choc hémorragique (Grottke et al. 2014). De plus, l'utilisation de cette technique n'est pas

purement établie et est difficile à appliquer dans la gestion des hémorragies et des gestes invasifs urgents. Toutefois, l'arrivée de l'idarucizumab diminue le recours à la dialyse (Albaladejo et al. 2016a). Une étude de phase I a démontré que l'hémodialyse réduisait en 4h les concentrations plasmatiques de dabigatran. Cependant, à la fin de cette étude, une redistribution peu significative du dabigatran vers le compartiment sanguin a été décrite (Godier et al. 2016a).

3. Le charbon actif

Possédant une structure et une composition poreuse, le charbon actif peut être approprié pour limiter l'absorption des médicaments dans le tube digestif et ainsi faciliter leur élimination rapidement. De plus, cette technique semble avoir un effet prolongé. Le moment le plus approprié de prise du charbon actif semble être le plus proche de l'anticoagulant, dans les 2h environ, avec une dose de 30 à 50 g chez l'adulte. Cependant, une étude réalisée chez des sujets sains montre que l'administration de ce moyen de neutralisation jusqu'à 6h après la prise de l'apixaban, permet encore de diminuer les concentrations plasmatiques. Lors d'une intoxication volontaire par du rivaroxaban, cette technique peut être utilisée et indique qu'elle peut réduire de 50% la concentration de cet AOD à la 4^{ème} heure. De plus, le charbon actif peut également être utilisé pour réduire l'absorption digestive du dabigatran en vue d'une intervention chirurgicale d'urgence ou lors de saignement (Albaladejo et al. 2016a; Mismetti et al. 2016).

4. L'acide tranexamique

Ce médicament non spécifique, de faible prix et absent d'effets indésirables graves doit être administré rapidement. Ce dernier est utilisé comme traitement symptomatique de prise en charge d'une hémorragie. Les recommandations internationales conseillent une dose de 1 g en bolus puis 1 g en 8h (Godier et al. 2016a). Cet agent antifibrinolytique a été utilisé dans une étude essayant de démontrer son effet sur l'activité anticoagulante et l'hémorragie induit par l'édoxaban, chez le rat. Malheureusement, ce moyen de réversion non spécifique n'a pas modifié le temps de saignement allongé par l'AOD. Cependant, il a significativement inhibé la lyse des caillots dans le plasma du rat (Honda et al. 2018).

Pour terminer ce paragraphe, l'arrivée des antidotes s'avère compliquée suite au coût, aux aspects logistiques et à leur indisponibilité. De plus, une connaissance limitée de l'utilisation de ces derniers ou un processus hospitalier inefficace empêchant l'accès ou la libération en temps voulu des moyens d'inversion compliquent leur apparition dans la pratique clinique (Chaudhary et al. 2020; Levy et al. 2020). Dans les prochaines années, le ciraparantag verra probablement le jour ainsi que d'autres molécules innovantes et spécifiques des AODs.

X. Conclusion

Suite à la place grandissante que prennent les AODs dans l'arsenal thérapeutique depuis quelques années, il semble cohérent de développer rapidement des tests d'hémostase appropriés permettant d'anticiper ou de limiter les saignements chez des patients sous AOD devant subir une intervention chirurgicale programmée ou d'urgence. Cependant, de nombreuses limites empêchent pleinement l'obtention d'un test idéal qui permettrait de transmettre des résultats rapides et cohérents afin d'assurer la sécurité du patient (INAMI 2017; Gosselin et al. 2018). De plus, la nécessité d'antidote afin de contrecarrer l'AOD en cas de situation d'urgence s'est montrée augmentée mais difficile à acquérir rapidement. En effet, le besoin de neutralisation des AODs risque de devenir un scénario clinique de plus en plus fréquent suite au vieillissement de la population et du potentiel associé d'utilisation majorée d'anticoagulants (Levy et al. 2020). Malgré que l'idarucizumab soit présent actuellement dans de nombreux hôpitaux pour neutraliser le dabigatran, l'andexanet alfa présente de nombreux freins à son utilisation dans la pratique clinique en Europe. En effet, son coût et son risque élevé de complications thromboemboliques expliquent en partie la réticence de son usage (Dubois et al. 2017). De plus, les résultats positifs à propos du ciraparantag renforcent le potentiel de ce dernier en tant qu'antidote dans les prochaines années (M. Siegal 2021). Néanmoins, des études futures au sujet des AODs devront être réalisées afin d'éclaircir les zones d'ombres encore présentes.

XI. Annexes

Annexe 1 :

| | À éviter / Non- recommandé | Contre- indiqué | Pas de données | Interaction probable |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|----------------|-------------------------|
| AOD : dabigatran étextilate - rivaroxaban – apixaban - édoxaban | | | | |
| Salicylés | X | | | |
| AINS | X | | | |
| Dérivés pyrazolés | | | | |
| Thiénopyridines | X | | | |
| Inhibiteurs du GP IIb/IIIa | X | | | |
| Dextranes | X | | | |
| Agents thrombolytiques | X | | | |
| Autres Tx anticoagulants | | X ² | | |
| Glucocorticoïdes à usage systémique | | | X | |

Interactions pharmacodynamiques avec les AODs (Adapté de Douxfils SSPF 2019)

Annexe 2 :

| Interactions significatives avec le rivaroxaban, apixaban et édoxaban | | Interactions significatives avec le dabigatran | | |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Recommandation | Inhibiteurs CYP3A4/P-gp qui augmentent AUC | Inducteurs CYP3A4 qui diminuent AUC | Inhibiteurs P-gp qui augmentent AUC | Inducteurs P-gp qui diminuent AUC |
| | Puissants | Puissants | | |
| Association contre-indiquée | -Antimycosiques azolés -Inhibiteurs de la protéase VIH | -Rifampicine -Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital -Millepertuis | -Quinidine -Antimycosiques azolés -Immuno-suppresseurs | / |
| | Puissants/modérés | | | |
| Association à éviter | -Clarithromycine | / | -Amiodarone -Vérapamil -Ritonavir -Clarithromycine | -Rifampicine -Phénytoïne, Carbamazépine -Millepertuis |
| Pas de recommandation claire | -Erythromycine -Amiodarone -Diltiazem | / | / | / |

Interactions cliniquement significatives (Adapté de Robert-Ebadi et al. 2016).

² L'utilisation simultanée d'AOD et d'autres traitements anticoagulants est contre-indiquée sauf dans le cas de switch entre les traitements de/vers l'AOD ou en cas d'utilisation d'HNF pour la mise en place d'un cathéter ouvert artériel ou veineux.

Annexe 3 :

| Acronym | CHA ₂ DS ₂ -VASc Score | Points |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| C | Congestive heart failure | 1 |
| H | Hypertension | 1 |
| A ₂ | Age ≥ 75 years | 2 |
| D | Diabetes mellitus | 1 |
| S ₂ | Stroke, transient attack or thromboembolism | 2 |
| V | Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral arterial disease, aortic plaque) | 1 |
| A | Age 65-74 years | 1 |
| Sc | Sex category : female | 1 |

Score CHA₂DS₂-VASc (Adapté de Dincq et al. 2014).

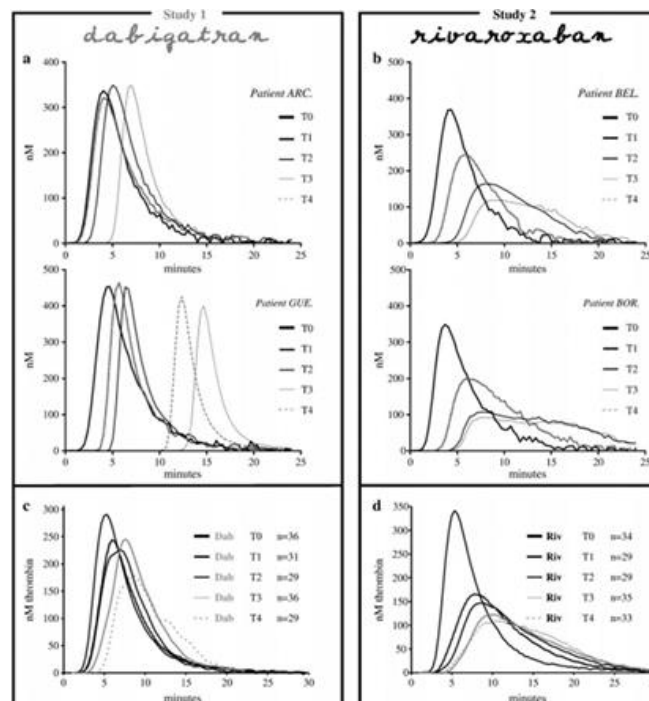
Annexe 4 :

| Has-Bled Score | Risk Factor | Points |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| H | Hypertension (uncontrolled, systolic blood pressure > 160 mmHg) | 1 |
| A | Abnormal renal function or liver function | 1 or 2 (each 1) |
| S | Stroke | 1 |
| B | Bleeding history or predisposition to bleeding (e.g. bleeding diathesis, anemia) | 1 |
| L | Labile INR | 1 |
| E | Elderly (age > 65 years) | 1 |
| D | Drug (antiplatelet, NSAIDs) or alcohol abuse | 1 or 2 (each 1) |

Score HAS-BLED (Adapté de Dincq et al. 2014).

Annexe 5 :

TGT chez des patients sous AODs. Evolution de la courbe TGT chez deux groupes de patients recevant du dabigatran (study 1) et du rivaroxaban (study 2). Première dose T1, 4 jours plus tard T2, à 1 semaine T3 et à 2 semaines T4 (Freyburger et al. 2011).



XII. Bibliographie

- Albaladejo et al. 2016a. « Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). Réactualisation des propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - septembre 2016 ». *GIHP*, 1-22. http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/nouvelles_propositions_du_gihp-urgences_dabigatran_diff.pdf.
- . 2016b. « Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) – septembre 2015 ». *Anesthésie & Réanimation* 2 (6): 414-20. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2016.08.016>.
- Ansell, Jack E., Sasha H. Bakhru, Bryan E. Laulicht, Solomon S. Steiner, Michael A. Grosso, Karen Brown, Victor Dishy, et al. 2017. « Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban ». *Thrombosis and Haemostasis* 117 (2): 238-45. <https://doi.org/10.1160/TH16-03-0224>.
- Aranda, V.F. de, P.B.M. Derogis, L.R. Sanches, C.L.P. Manguêira, M. Katz, A.C.L. Faulhaber, C.E.A. Mendes, C.E. dos Santos Ferreira, C.N. França, et J.C. de Campos Guerra. 2019. « Diagnostic accuracy of thromboelastometry and its correlation with the HPLC-MS/MS quantification test ». *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 52 (4): e8006. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20198006>.
- Arbit et al. 2016. « Reversal Agents for Direct Oral Anticoagulants: A Focused Review ». *International Journal of Cardiology* 223 (novembre): 244-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.304>.
- Barra, Megan E., Alvin S. Das, Bryan D. Hayes, Eric S. Rosenthal, Rachel P. Rosovsky, Lanting Fuh, Aman B. Patel, Joshua N. Goldstein, et Russel J. Roberts. 2020. « Evaluation of Andexanet Alfa and Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate (4F-PCC) for Reversal of Rivaroxaban- and Apixaban-Associated Intracranial Hemorrhages ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (7): 1637-47. <https://doi.org/10.1111/jth.14838>.
- Bauters, Anne, et Elisabeth Mazoyer. 2007. « Apport de la thromboélastométrie rotative (Rotem®) pour l'exploration de l'hémostase: Intérêt en pratique clinique ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2007 (393): 45-50. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(07\)80264-4](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(07)80264-4).
- Bonde Haastrup, S., M. Hellfritsch, M. Nybo, A.-M. Hvas, et E. Lerkevang. 2021. « Real-world experience with reversal of dabigatran by idarucizumab ». *Thrombosis Research* 197: 179-84. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820306071>.
- Brandstetter, H., D Turc, H W Hoeffken, D Grosse, J Stürzebecher, P D Martin, B F Edwards, et W Bode. 1992. « Refined 2.3 A X-ray Crystal Structure of Bovine Thrombin Complexes Formed with the Benzamidine and Arginine-based Thrombin Inhibitors NAPAP, 4-TAPAP and MQPA. A Starting Point for Improving Antithrombotics », *J. Mol. Biol.*, 226 (4): 1085-99. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(92\)91054-s](https://doi.org/10.1016/0022-2836(92)91054-s).
- Brown, Karen S., Hamim Zahir, Michael A. Grosso, Hans J. Lanz, Michele F. Mercuri, et Jerrold H. Levy. 2016. « Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant activity: challenges in measurement and reversal ». *Critical Care* 20 (septembre): 273. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1422-2>.
- Camm, A. John, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina, Irene Savelieva, Dan Atar, Stefan H. Hohnloser, Gerhard Hindricks, et al. 2012. « 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association ». *European Heart Journal* 33 (21): 2719-47. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>.

- CBIP. 2017. « fonction rénale et médicaments chez des personnes âgées ». Farmaka. 2017. <https://farmaka.bcfi.be/fr/formulrinfo/contenu/fonction-renale-et-medicaments-chez-des-personnes-agees>.
- . 2020. « résumé des caractéristiques du produit-marevan ». 2020. https://www.cbip.be/fr/chapters/3?frag=17426&view=pvt&vmp_group=32276.
- Chaudhary, Rahul, Tushar Sharma, Jalaj Garg, Ajaypaul Sukhi, Kevin Blidendy, Udaya Tantry, Mohit Turagam, Dhanunjaya Lakkireddy, et Paul Gobel. 2020. « Direct Oral Anticoagulants: A Review on the Current Role and Scope of Reversal Agents ». *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 49 (2): 271-86. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01954-2>.
- Connolly, Stuart J., Mark Crowther, John W. Eikelboom, C. Michael Gibson, John T. Curnutte, John H. Lawrence, Patrick Yue, et al. 2019. « Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors ». *New England Journal of Medicine* 380 (14): 1326-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051>.
- David, J.-S., E. Rulliat, A. Levrat, C. Bernet, G. Marcotte, B. Delwarde, V. Piriou, et L. Rugeri. 2012. « Monitoring de la coagulopathie [Fichier PDF] », 17. https://www.icarweb.fr/IMG/pdf/david_2013.9.pdf.
- Desai, Nihar R., et David Cornutt. 2019. « Reversal agents for direct oral anticoagulants: considerations for hospital physicians and intensivists ». *Hospital Practice* 47 (3): 113-22. <https://doi.org/10.1080/21548331.2019.1643728>.
- Dias, João D., Katherine Norem, Derek D. Doorneweerd, Robert L. Thurer, Mark A. Popovsky, et Laurel A. Omert. 2015. « Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants ». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 139 (5): 665-73. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0170-OA>.
- Dincq, Anne-Sophie, Sarah Lessire, Jonathan Douxfils, Jean-Michel Dogné, Maximilien Gourdin, et François Mullier. 2014. « Management of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Perioperative Setting ». *BioMed Research International* 15 (14): 1-16. <https://doi.org/10.1155/2014/385014>.
- Douketis, James D., Alex C. Spyropoulos, Joanne Duncan, Marc Carrier, Gregoire Le Gal, Alfonso J. Tafur, Thomas Vanassche, et al. 2019. « Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant ». *JAMA Internal Medicine* 179 (11): 1469-78. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2431>.
- Douxfils, W. Ageno, C.-M. Samama, S. Lessire, H. ten Cate, P. Verhamme, J. -M. Dogné, et F. Mullier. 2018. « Laboratory Testing in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: A Practical Guide for Clinicians ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 16 (2): 209-19. <https://doi.org/10.1111/jth.13912>.
- Douxfils, J., et al. 2012a. « Impact of Dabigatran on a Large Panel of Routine or Specific Coagulation Assays: Laboratory Recommendations for Monitoring of Dabigatran Etxilate ». *Thrombosis and Haemostasis* 107 (05): 985-97. <https://doi.org/10.1160/TH11-11-0804>.
- . 2012b. « Assessment of the Impact of Rivaroxaban on Coagulation Assays: Laboratory Recommendations for the Monitoring of Rivaroxaban and Review of the Literature ». *Thrombosis Research* 130 (6): 956-66. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.09.004>.
- Douxfils, J, et J Beaufays. 2021. « Pharmacologie- approche pharmacodynamique et pharmacocinétique y compris méthodes alternatives à l'expérimentation animale -chap 6, Université de Namur, Année académique 2021-2022 ». https://webcampus.unamur.be/pluginfile.php/380255/mod_resource/content/2/08_MP_HAB288_pharmaco_chap_6.pdf.

- Douxfiles, L. Morimont, C. Bouvy, M. de Saint-Hubert, Bérangère Devalet, C. Devroye, A.-S. Dincq, et al. 2019. « Assessment of the Analytical Performances and Sample Stability on ST Genesis System Using the STG-DrugScreen Application ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 17 (8): 1273-87. <https://doi.org/10.1111/jth.14470>.
- Du, Shanshan, Christel Weiss, Giese Christina, Sandra Krämer, Martin Wehling, Roland Krämer, et Job Harenberg. 2015. « Determination of Dabigatran in Plasma, Serum, and Urine Samples: Comparison of Six Methods ». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 53 (8): 1237-47. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0991>.
- Dubois, Virginie, Anne-Sophie Dincq, Jonathan Douxfils, Brigitte Ickx, Charles-Marc Samama, Jean-Michel Dogné, Maximilien Gourdin, Sarah Lessire, Bernard Chatelain, et F. Mullier. 2017. « Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants ». *Thrombosis Journal* 15 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/s12959-017-0137-1>.
- EMA. 2021a. « summary of product characteristics-lixiana ». 23 avril 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf.
- . 2021b. « summary of product characteristics-eliquis ». 25 mai 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf.
- . 2021c. « summary of product characteristics-xarelto ». 13 décembre 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf.
- . 2022. « summary of product characteristics-pradaxa ». 6 janvier 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf.
- Espitia, O., et M. Fouassier. 2015. « Le test de génération de thrombine ». *La Revue de Médecine Interne* 36 (10): 690-93. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.04.013>.
- Faraoni, David, Jerrold H Levy, Pierre Albaladejo, et Charles-Marc Samama. 2015. « Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants ». *Critical Care* 19 (1). <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0930-9>.
- Ferrante, Elisa A., Kiev R. Blasier, Thomas B. Givens, Cynthia A. Lloyd, Timothy J. Fischer, et Francesco Viola. 2016. « A Novel Device for the Evaluation of Hemostatic Function in Critical Care Settings ». *Anesthesia and analgesia* 123 (6): 1372-79. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001413>.
- Fitzgerald, John, Robert McMonnies, Aidan Sharkey, Peter L. Gross, et Keyvan Karkouti. 2020. « Thrombin generation and bleeding in cardiac surgery: a clinical narrative review | SpringerLink » 67: 746-53. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12630-020-01609-4>.
- Freyburger, G., G. Macouillard, S. Labrousse, et F. Sztark. 2011. « Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: Two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement ». *Thrombosis Research* 127 (5): 457-65. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.01.001>.
- Frydman, Galit H., Felix Ellett, Elizabeth M. Van Cott, Douglas Hayden, Maulik Majmudar, Charles R. Vanderburg, Haley Dalzell, et al. 2019. « A New Test for the Detection of Direct Oral Anticoagulants (Rivaroxaban and Apixaban) in the Emergency Room Setting ». *Critical Care Explorations* 1 (8). <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000024>.
- Gendron, Nicolas, Anne Laure Feral-Pierssens, Igor Jurcisin, Emmanuelle de Raucourt, Valerie Bouton, Anne Marie Fischer, Camille Lorenceau-Savale, Agnès Lillo-Le

- Louët, et David M. Smadja. 2017. « Real-world use of idarucizumab for dabigatran reversal in three cases of serious bleeding ». *Clinical Case Reports* 5 (3): 346-50. <https://doi.org/10.1002/ccr3.839>.
- Gendron, Nicolas, Juliette Gay, Marine Lemoine, Pascale Gaussem, Agnès Lillo-Le-Louet, et David M. Smadja. 2018. « Usefulness of initial plasma dabigatran concentration to predict rebound after reversal ». *Haematologica* 103 (5): e226-29. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.183400>.
- Glund, Stephan, Kelly Coble, Dietmar Gansser, Joachim Stangier, Karin Hoermann, Charles V. Pollack, et Paul Reilly. 2019. « Pharmacokinetics of idarucizumab and its target dabigatran in patients requiring urgent reversal of the anticoagulant effect of dabigatran ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 17 (8): 1319-28. <https://doi.org/10.1111/jth.14476>.
- Godier, Anne, Anne-Céline Martin, Nadia Rosencher, et Sophie Susen. 2016a. « Anticoagulants oraux directs: nouveaux antagonistes et réversion en urgence ». *MAPAR*, 244-52. [https://www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/ncf0rt6b/Anticoagulants%20oraux%20directs%20-%20nouveaux%20antagonistes%20et%20r%C3%A9version%20en%20urgence.pdf#:~:text=Les%20anticoagulants%20oraux%20directs%20\(AOD,traitement%20des%20%C3%A9v%C3%A9nements%20thromboemboliques%20veineux](https://www.mapar.org/article/1/Communication%20MAPAR/ncf0rt6b/Anticoagulants%20oraux%20directs%20-%20nouveaux%20antagonistes%20et%20r%C3%A9version%20en%20urgence.pdf#:~:text=Les%20anticoagulants%20oraux%20directs%20(AOD,traitement%20des%20%C3%A9v%C3%A9nements%20thromboemboliques%20veineux).
- Godier et al. 2016b. « Hémorragie Survenant Chez Un Patient Traité Par Un Anticoagulant Oral Direct | Elsevier Enhanced Reader ». 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jmv.2016.05.008>.
- Gosselin, Robert C., Dorothy M. Adcock, Shannon M. Bates, Jonathan Douxfils, Emmanuel J. Falavaro, Isabelle Gouin-Thibault, Cecilia Guillermo, Yohko Kawai, Edelgard Lindhoff-Last, et Steve Kitchen. 2018. « International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants ». *Thrombosis and Haemostasis* 118 (03): 437-50. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1627480>.
- Grottke, Oliver, Joanne van Ryn, Henri MH Spronk, et Rolf Rossaint. 2014. « Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model ». *Critical Care* 18 (1): R27. <https://doi.org/10.1186/cc13717>.
- Gu, Zhi-Chun, Xiao-Wei Ma, Xiao-Yuan Zheng, Long Shen, Fang-Hong Shi, et Hao Li. 2018. « Left Atrial Appendage Thrombus Formation in a Patient on Dabigatran Therapy Associated With ABCB1 and CES-1 Genetic Defect ». *Frontiers in Pharmacology* 9 (491): 1-6. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00491>.
- Harenberg, Job, Shanshan Du, Sandra Krämer, Christina Giese, Astrid Schulze, Christel Weiss, et Roland Krämer. 2013. « Novel Methods for Assessing Oral Direct Factor Xa and Thrombin Inhibitors: Use of Point-of-Care Testing and Urine Samples ». *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 39 (1): 66-71. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331155>.
- Harenberg, Job, Shanshan Du, Sandra Krämer, Christel Weiss, Roland Krämer, et Martin Wehling. 2015. « Patients' Serum and Urine as Easily Accessible Samples for the Measurement of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants ». *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 41 (02): 228-36. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1544158>.
- Harenberg, Job, Rupert Schreiner, Svetlana Hetjens, et Christel Weiss. 2019. « Detecting Anti-IIa and Anti-Xa Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Agents in Urine Using a DOAC Dipstick ». *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 45 (3): 275-84. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668098>.

- Henskens, Yvonne M. C., Anouk J. W. Gulpen, René van Oerle, Rick Wetzels, Paul Verhezen, Henri Spronk, Simon Schalla, Harry J. Crijns, Hugo ten Cate, et Arina ten Cate-Hoek. 2018. « Detecting clinically relevant rivaroxaban or dabigatran levels by routine coagulation tests or thromboelastography in a cohort of patients with atrial fibrillation ». *Thrombosis Journal* 16 (février): 3. <https://doi.org/10.1186/s12959-017-0160-2>.
- Honda, Y., T. Furugohri, Y. Morishima, et al. 2018. « Tranexamic Acid Failed to Reverse the Anticoagulant Effect and Bleeding by an Oral Direct Factor Xa Inhibitor Edoxaban ». *Pharmacology* 101 (1-2): 92-95. <https://doi.org/10.1159/000484172>.
- Hu, Tiffany Y, Vaibhav R Vaidya, Samuel J Asirvatham, et al. 2016. « Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab ». *Vascular Health and Risk Management* 12 (février): 35-44. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S89130>.
- INAMI. 2017. « réunion de consensus ». INAMI. L'usage rationnel des anticoagulants oraux (directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK)) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire). 30 novembre 2017. https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_brochure_orateurs_20171130.pdf.
- Jenrette, Jordan, Kerry Schwarz, Toby Trujillo, et Lance Ray. 2022. « Evaluation of Direct Oral Anticoagulant Use on Thromboelastography in an Emergency Department Population ». *The American Journal of Emergency Medicine* 52 (février): 191-95. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.12.011>.
- Jourdi, G., B. Le Bonniec, I. Gouin-Thibault, et al. 2019. « Stratégies de neutralisation de l'effet des anticoagulants oraux directs : revue de la littérature ». *Annales de Biologie Clinique* 77 (1): 67-78. <https://doi.org/10.1684/abc.2018.1400>.
- Kaatz, S., H. Bhansali, J. Gibbs, R. Lavande, C. E Mahan, et D. G Paje. 2017. « Reversing factor Xa inhibitors – clinical utility of andexanet alfa », *Journal of Blood Medicine*, 8: 141-49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5602457/>.
- Kaide, C.G., et P. Gulseth. 2020. « Current Strategies for the Management of Bleeding Associated with Direct Oral Anticoagulants and a Review of Investigational Reversal Agents | Elsevier Enhanced Reader » 58 (2): 217-33. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.10.011>.
- Kitchen, Steve. 2016. « EMA-Methods and Challenges-Pdf ». Measuring Concentrations of Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban Methods and Challenges. 7 janvier 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-measuring-concentrations-rivaroxaban-apixaban-edoxaban-methods-challenges-steve-kitchen_en.pdf.
- Laroche, J.P., F Becker, J.F. Schved, et al. 2018. « Anticoagulants Oraux Directs (AOD) : Une Mise Au Point Nécessaire | Elsevier Enhanced Reader », *Journal de médecine vasculaire*, n° 43: 198-205. <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2018.02.005>.
- Levy, Jerrold H., Jean M. Connors, Marie E. Steiner, James Douketis, et Alex C. Spyropoulos. 2020. « Management of Oral Anticoagulants Prior to Emergency Surgery or with Major Bleeding: A Survey of Perioperative Practices in North America: Communication from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis ». *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 4 (4): 562-68. <https://doi.org/10.1002/rth2.12320>.
- Levy, Jerrold H., David Faraoni, Jenna L. Spring, James D. Douketis, et Charles M. Samama. 2013. « Managing New Oral Anticoagulants in the Perioperative and Intensive Care

- Unit Setting ». *Anesthesiology* 118 (6): 1466-74.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318289bcba>.
- Li, Ying, Liping Du, Xiaowan Tang, Yuexin Chen, et Dan Mei. 2020. « Laboratory monitoring of rivaroxaban in Chinese patients with deep venous thrombosis: a preliminary study ». *BMC Pharmacology & Toxicology* 21 (mai): 38.
<https://doi.org/10.1186/s40360-020-00414-5>.
- Lippi, Giuseppe, et Emmanuel J Favaloro. 2015. « Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus ? » *Clin Chem Lab Med* 53 (2): 14. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0767>.
- Lu, Genmin, Pamela B. Conley, Janet M. Leeds, Mark J. Karbarz, Gallia G. Levy, Vandana S. Mathur, Janice Castillo, Mark Crowther, et John T. Curnutte. 2020. « A phase 2 PK/PD study of andexanet alfa for reversal of rivaroxaban and edoxaban anticoagulation in healthy volunteers ». *Blood Advances* 4 (4): 728-39.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000885>.
- Luo, C., F. Chen, H-Y Chen, C-F Zhao, C-Z Feng, H-X Liu, D. Zhu, et Q-Z Luo. 2021. « Prothrombin complex concentrates and andexanet for management of direct factor Xa inhibitor related bleeding: a meta-analysis ». *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 25 (6): 2637-53.
https://doi.org/10.26355/eurev_202103_25428.
- M. Siegal, Deborah. 2021. « Ciraparantag: the next anticoagulant airbag? » *Thrombosis and Haemostasis* 137 (1): 10-11.
<https://ashpublications.org/blood/article/137/1/10/474797/Ciraparantag-the-next-anticoagulant-airbag>.
- Mahamad, Syed, Hina Chaudhry, Rosane Nisenbaum, Amanda McFarlan, Sandro Rizoli, Alun Ackery, et Michelle Sholzberg. 2018. « Exploring the effect of factor Xa inhibitors on rotational thromboelastometry: a case series of bleeding patients | SpringerLink », *Journal de la thrombose et de la thrombolyse*, 47: 272-79.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-018-1785-0>.
- Martin, A.-C., I. Gouin-Thibault, V. Siguret, A. Mordohay, C.-M. Samama, P. Gaussem, B. Le Bonniec, et A. Godier. 2015. « Multimodal Assessment of Non-Specific Hemostatic Agents for Apixaban Reversal ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 13 (3): 426-36. <https://doi.org/10.1111/jth.12830>.
- Martini, Andrea, Job Harenberg, Rupert Bauersachs, Jan Beyer-Westendorf, Mark Crowther, Jonathan Douxfils, Ismail Elalamy, Christel Weiss, et Svetlana Hetjens. 2021. « Detection of Direct Oral Anticoagulants in Patient Urine Samples by Prototype and Commercial Test Strips for DOACs – A Systematic Review and Meta-analysis ». *TH Open: Companion Journal to Thrombosis and Haemostasis* 5 (3): e438-48.
<https://doi.org/10.1055/s-0041-1732437>.
- Membré, Aurélie, Denis Wahl, Thomas Lecompte, et Véronique Regnault. 2007. « Test de génération de thrombine La thrombinographie: Méthodologie ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2007 (393): 37-43. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(07\)80263-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(07)80263-2).
- Milling, Truman J., et Scott Kaatz. 2016. « Preclinical and Clinical Data for Factor Xa and “Universal” Reversal Agents ». *The American journal of medicine* 129 (11 Suppl): S80-88. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.009>.
- Mismetti, P., E. Ollier, F. Bellet, et X. Delavenne. 2016. « Antidotes and direct oral anticoagulants: drug development, and current and future use strategies ». *La Lettre du Cardiologue* 30 (1-2): 32-37.
<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24101.pdf>.

- Mueck, Wolfgang, Stephan Schwerts, Jan Stampfuss, et al. 2013. « Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring | Thrombosis Journal | Full Text », *Journal de la thrombose*, 11 (10).
<https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-9560-11-10>.
- Mullier. 2015. « EMA, the analytical part ». The role of PK and PD measurements in the use of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). 2015.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-session-3-analytical-part-measuring-concentration-direct-thrombin-inhibitor-dabigatran_en.pdf.
- Mullier, F., J. Douxfils, A. Tamigniau, J. -M. Dogné, M.-H Horellou, C. Flaujac, B. Chatelain, M.M Samama, et I. Gouin-Thibault. 2014. « Suivi biologique des patients sous nouveaux anticoagulants oraux : qui, quand, comment ? » *feuilles de Biologie* 4 (319): 11. <https://www.revuebibiomedicale.fr/65.html>.
- Pernod, G., P Albaladejo, A. Godier, C.M Samama, S. Susen, Y. Gruel, N. Blais, et al. 2013. « Prise En Charge Des Complications Hémorragiques Graves et de La Chirurgie En Urgence Chez Les Patients Recevant Un Anticoagulant Oral Anti-IIa Ou Anti-Xa Direct. Propositions Du Groupe d'intérêt En Hémostase Périopératoire (GIHP) - Mars 2013 | Elsevier Enhanced Reader » 32: 691-700.
<https://doi.org/10.1016/j.annfar.2013.04.016>.
- Perzborn, Elizabeth, Susanne Roehrig, Alexander Straub, Dagmar Kubitz, et Frank Misselwitz. 2011. « The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor [Fichier PDF]. » *Nature Reviews | Drug Discovery* 10 (janvier): 61-75.
https://www.researchgate.net/publication/49689408_The_discovery_and_development_of_rivaroxaban_an_oral_direct_factor_Xa_inhibitor.
- Portola Pharmaceuticals. 2019. « MP-AnXa-US-0160 - Limitations of Commercial Anti-Factor Xa Activity Assays in the Presence of Andexanet Alfa [Fichier PDF]. », mars. [https://2729-2019-Portola%20Pharmaceuticals%20\(1\).pdf](https://2729-2019-Portola%20Pharmaceuticals%20(1).pdf).
- Proietti, M., et G. Boriani. 2018. « Use of Idarucizumab in Reversing Dabigatran Anticoagulant Effect: a Critical Appraisal ». *Therapeutics and Clinical Risk Management* 14 (août): 1483-88. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S140377>.
- Roulet. 2020. « Intérêt de la biologie dans la prise en charge des hémorragies massives : prédire et monitorer la thérapeutique transfusionnelle ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2020 (525): 46-51. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30274-4](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30274-4).
- Roulet, E. de Maistre, B. Ickx, N. Blais, S. Susen, D. Faraoni, D. Garrigue, F. Bonhomme, A. Godier, et D. Lasne. 2019. « Position of the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) on Viscoelastic Tests: What Role for Which Indication in Bleeding Situations? | Elsevier Enhanced Reader » 38 (5): 539-48.
<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.12.014>.
- Samama, Meyer Michel, Geneviève Contant, Theodore E. Spiro, Elisabeth Perzborn, Lena Le Flem, Céline Guinet, Yves Gourmelin, Gabriele Rohde, et Jean-Luc Martinoli. 2013. « Laboratory assessment of rivaroxaban: a review ». *Thrombosis Journal* 11 (1): 11. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-11-11>.
- Seyve, L., C. Richarme, B. Polack, et R. Marlu. 2017. « Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM) ». *John Wiley & Sons Ltd*, 1-10. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12744>.
- Sobolewski, Kristine A., Alison Brophy, Seohyun (Claudia) Choi, et Yekaterina Opsha. 2021. « Real-World Observational Review of Andexanet Alfa Prescribing and Utilization Outcomes at a Community Teaching Hospital ». *Critical Care Explorations* 3 (4): e0356. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000356>.

- Spyropoulos, A. C., A. Al-Badri, M. W. Sherwood, et J. D. Douketis. 2016. « To Measure or Not to Measure Direct Oral Anticoagulants before Surgery or Invasive Procedures: Comment ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 14 (12): 2556-59. <https://doi.org/10.1111/jth.13505>.
- Steffel, Jan, Ronan Collins, Matthias Antz, Pieter Cornu, Lien Desteghe, Karl Georg Haeusler, Jonas Oldgren, et al. 2021. « 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation ». *EP Europace* 23 (10): 1612-76. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>.
- Steib, Annick, Charles Tacquard, Ecaterina Cinca, et Pierre Albaladejo. 2017. « Gestion des anticoagulants oraux directs en situation de chirurgie programmée ou urgente Nouvelles propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire » 23 (1): 4-13. https://ch-bigorre.manuelprelevement.fr/Docs/laboratoirechdebigorre/DefaultDocs/-AOD%20%20et%20chirurgie%20programm%C3%A9e%20ou%20urgente%20GIHP%20M%C3%A9decine%20th%C3%A9rapeutique_janv-Fev%202017.pdf.
- Steiner, T., M. Böhm, M. Dichgans, H.-C. Diener, C. Ell, M. Endres, C. Epple, et al. 2013. « Recommendations for the Emergency Management of Complications Associated with the New Direct Oral Anticoagulants (DOACs), Apixaban, Dabigatran and Rivaroxaban ». *Clinical Research in Cardiology* 102 (6): 399-412. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0560-7>.
- Talec, P, S Gaujoux, C.-M. Samama, et al. 2016. « Early Ambulation and Prevention of Post-Operative Thrombo-Embolic Risk | Elsevier Lecteur Amélioré », *Journal of visceral surgery*, 153 (6): 11-14. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2016.09.002>.
- Tripodi, A. 2016a. « To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 14 (7): 1325-27. <https://doi.org/10.1111/jth.13344>.
- . 2016b. « To Measure or Not to Measure Direct Oral Anticoagulants before Surgery or Invasive Procedures: Reply ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 14 (12): 2559-61. <https://doi.org/10.1111/jth.13513>.
- Tripodi et al. 2014. « Comments on: Laboratory Tests for the Management of Major Bleeding Complications and Emergency Surgery in Patients on Long-Term Treatment with Direct Oral Anticoagulants: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) ». *Archives of Cardiovascular Diseases* 107 (5): 345-46. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.04.003>.
- Yavordios, Sophie. 2014. « Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase ». *Revue Francophone des Laboratoires, Hémostase*, 2014 (463): 37-51. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(14\)72523-7](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(14)72523-7).

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) et des dérivés hépariniques sont utilisés depuis plusieurs décennies dans le traitement et la prévention des maladies thromboemboliques veineuses et cardiovasculaires. Suite aux nombreux inconvénients rencontrés avec ces derniers, les firmes pharmaceutiques ont décidé de rechercher un anticoagulant idéal qui surmonterait toutes ces limites et qui augmenterait l'efficacité ainsi que la sécurité d'utilisation (Yavordios 2014; Perzborn et al. 2011). En effet, dans les années 2000, de nouvelles molécules nommées anticoagulants oraux directs (AODs) ont vu le jour dans l'arsenal thérapeutique (Perzborn et al. 2011). Cependant, comme tout agent antithrombotique, il existe un risque important de complications hémorragiques associé soit à l'AOD lui-même, soit à la procédure chirurgicale ou aux comorbidités sous-jacentes (Faraoni et al. 2015). Comme cette conséquence reste une cause importante de morbidité et de mortalité dans le monde, la surveillance et la prise en charge périopératoire des AODs sont donc essentielles pour la sécurité du patient. Cependant, ces dernières se sont montrées assez contraignantes durant les premières années après la mise sur le marché des AODs suite au manque d'antidotes. En effet, ces derniers n'ont été mis sur le marché que depuis quelques années et ne sont pas utilisés systématiquement en raison notamment d'un coût financier important limitant parfois leur accessibilité (Dubois et al. 2017). Ce mémoire aura pour but d'explorer et de discuter les différentes méthodes permettant d'anticiper ou de limiter les saignements chez des patients sous AOD devant subir une intervention chirurgicale programmée ou d'urgence. En effet, différents tests d'hémostase ainsi que les antidotes ciblant spécifiquement les AODs seront discutés afin de permettre de prendre en charge adéquatement les patients et d'assurer leur sécurité tout au long de la procédure invasive.

Vitamin K antagonists (VKAs) and heparin derivatives have been used for several decades in the treatment and prevention of venous and cardiovascular thromboembolic diseases. Following the numerous drawbacks encountered with the latter, pharmaceutical companies decided to search for an ideal anticoagulant that would overcome all these limitations and increase efficacy as well as safety of use (Yavordios 2014; Perzborn et al. 2011). Indeed, in the 2000s, new molecules named direct oral anticoagulants (DOACs) have emerged in the therapeutic arsenal (Perzborn et al. 2011). However, as with any antithrombotic agent, there is a significant risk of bleeding complications associated with either the DOAC itself, the surgical procedure or underlying comorbidities (Faraoni et al. 2015). As this consequence remains an important cause of morbidity and mortality worldwide, the perioperative monitoring and management of DOACs is therefore essential for patient safety. However, the latter proved to be quite restrictive during the first years after the marketing of DOACs due to the lack of antidotes. Indeed, the latter have only been marketed for a few years and are not systematically used, mainly because of their high financial cost, which sometimes limits their accessibility (Dubois et al. 2017). The purpose of this thesis will be to explore and discuss different methods to anticipate or limit bleeding in patients undergoing scheduled or emergency surgery with DOACs. Indeed, different hemostasis tests as well as antidotes specifically targeting DOACs will be discussed in order to adequately manage patients and ensure their safety throughout the invasive procedure.