

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR



ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1  
FACULTE DE MEDECINE DEPARTEMENT  
DE PHARMACIE



Thèse d'exercice de fin d'études  
Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en  
pharmacie

**LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS**

**ORAUX**

Soutenue publiquement le : 31 / 07 / 2021

**Présentée par :**

- AMRI Bothina Amani
- AHMIDA Safia

**Encadrée par :**

- Dr. HAMEL. H

**Devant le jury :**

- Présidente de jury : Docteur GHELLAI Faiza maitre assistante en anesthésie réanimation CHU Blida.
- Docteur TEMACINI Amina maitre assistante anesthésie réanimation CHU Benimessous.
- Docteur HAMEL Hadjer maitre assistante en hématologie CHU Blida.

ANNEE 2020/2021

## Remerciements :

Tout d'abord nous Tenons a remercié Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience de pouvoir réaliser ce travail.

### *À notre promotrice de thèse :*

*Madame HAMEL Hadjer :*

*Maître assistante en hémobiochimie à la faculté de médecine de BLIDA. Nous tenons sincèrement à vous remercier, Pour avoir accepté la direction de notre thèse, Pour votre disponibilité et toutes les heures consacrées à la rédaction de ce travail, Pour vos nombreux conseils, vos encouragements et vos qualités humaines d'écoute et de compréhension, Pour nous avoir permis de ressentir un réel plaisir quant à l'élaboration de cette thèse.*

### *A MES JUGES :*

*Docteur GHELAI Faïza maître assistante en anesthésie réanimation CHU Blida merci d'avoir accepté de faire partie des membres du jury de notre soutenance.*

*Docteur TEMACINI Amina maître assistante anesthésie et réanimation, merci de nous avoir fait le plaisir de participer à mon jury de thèse, Pour l'intérêt porté à notre travail.*

### *À nos parents :*

*Pour nous avoir permis d'en arriver là, de suivre ces études en ne manquant jamais de rien., Encore merci.*

*À la pharmacie de BOUZIDI Asma, la pharmacie MESSAOUD KHELIFI Nesrine, la pharmacie Boutheldja Djamila et la pharmacie Mimoun Ali :*

*Pour votre accueil chaleureux dans votre officine et votre bonne humeur, Pour m'avoir aidée à m'épanouir dans l'apprentissage de mon métier au cours de mon stage de 6ème année.*

*À Monsieur Soufiane khelouf :*

*Qui nous a aidé à trouver le stage de l'industrie.*

*Merci à tous ceux qui de près ou de loin nous ont aidé lors de la rédaction de cette thèse.*

## *Dédicace :*

*Je dédie cette thèse :*

### *A MA TRÈS CHÈRE MÈRE KHEIRA :*

*Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.*

*Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. Je n'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices.*

*Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.*

### *A MON TRÈS CHÈRE PÈRE Naas :*

*De tous les pères, tu es le meilleur.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme.*

*En témoignage de brut d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières. Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts.*

*En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma*

*reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.*

*A mon Frère Hamada :*

*Je ne saurais traduire sur du papier l'affection que j'ai pour Toi, je n'oublierai jamais ces merveilleux moments passés ensemble Intelligent que tu es, j'implore Allah de te réserver un avenir meilleur.*

*A MES SŒURS : Leila ; Zahra ; Soussen ; Salima ; Fatna et la petite Ikram .*

*Des sœurs comme vous ne peut trouver nulle part ailleurs, Puisse Allah vous protéger, garder et renforcer notre fraternité. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

*A MES nouveaux : YUCEF ; Yacine ; Ahmed et ma nièce Nada El jouri .*

*A TOUTE MA FAMILLE ET A TOUS MES AMIS e)*

*Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur, affectueusement.*



*BOTHINA AMANI.*

## *Je dédie ce modeste travail à :*

*A toi ma regrettée mère Souaad :*

*Malgré ton affection incomparable le monde a été jaloux de toi ma mère tu as semé ce que tu ne devais pas récolter alors que tu m'encourager que j'aie plus loin que possible dans mes études mais de qui le sort m'a séparé prématurément avant même ma première couramment universitaire et en fin tu as disparue de ce monde ingrats d'amour.*

*A toi mon père Kouider :*

*Mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu vous garde dans son vaste paradis.*

*A ma 2eme maman Fatiha*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; ma 2eme maman que j'adore*

*À tous mes frères :*

*Massoude et Abdelhadi qui sont la source de ma confiance et mon inspiration.*

*À mes sœurs :*

*Zeineb ; Kheira ; Selma ; Imane et Souad vos sacrifices, vos soutient moral et matérielle m'ont permis de réussir mes études.*

*À mon fiancé Abedelhalim pour tous vos encouragements et le respect qui tu m'as offert.*

*À mes nièces :*

*Oumaïma ,Meriem et future bébé .*

*A tous ma famille et mes amies*

*Je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragements.*



*Safia*

## **Résumé :**

Les maladies thromboemboliques classiquement sont traités par une anticoagulation à base d'héparine ou d'antagonistes de la vitamine K, dite anticoagulation standard.

De nouveaux agents anticoagulants avec des mécanismes d'action différents sont apparus : les inhibiteurs du facteur Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) et les inhibiteurs directs de la thrombine (Dabigatran). Ils ont l'avantage de se prendre par voie orale et ils ne nécessitent pas un suivi biologique sauf dans certains cas : patients âgés, insuffisants rénaux et hépatiques, patients polymédiqués. Ces molécules se caractérisent par une pharmacocinétique dépendante de transporteurs (p-gp) et un métabolisme hépatique dépendant des cytochromes P450 pour certains d'entre eux.

Des études randomisées ont été conduites pour déterminer leur efficacité dans :

- La prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après une chirurgie orthopédique majeure (prothèse totale de la hanche [PTH] et du genou [PTG] en milieu chirurgical).
- Le traitement de la MTEV.
- La prévention des événements thromboemboliques (ETE) sur fibrillation atriale (FA) non rhumatismale.
- La prévention secondaire des syndromes coronariens aigus (SCA).
- La prévention de la MTEV en milieu médical.

## Table des matières

Introduction :	1
Chapitre I. Rappels sur la physiologie de l'hémostase :	3
I.1. L'hémostase :	3
I.2. Hémostase primaire :	3
I.2.1 Les acteurs de l'hémostase primaire :	3
I.2.2 Différentes étapes de l'hémostase primaire :	4
I.3. La coagulation :	5
<b>I.3.1 Les protéines de coagulation :</b>	5
I.3.2 Les facteurs de la coagulation	5
I.3.3 Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation :	6
I.3.4 Déroulement de la coagulation in vivo :	6
I.3.5 Régulation de la coagulation :	9
I.4. La fibrinolyse :	9
I.4-1. Les acteurs de la fibrinolyse :	9
I.4-2. Les activateurs physiologiques du plasminogène :	9
I.4-3. Inhibiteurs de la fibrinolyse :	10
I.4-4. Déroulement de la fibrinolyse :	11
I.5 Exploration de l'hémostase :	11
I.5.1. Les tests globaux :	11
I.5.2. Les tests spécifiques	13
Chapitre II. Les maladies thrombotiques :	14
II.1 Caractéristiques physiopathologiques :	14
II.2 Traitement des maladies thrombotiques :	16
1) Les héparines :	16
<b>2) Les AVK :</b>	18
II.3 Les effets indésirables de ce traitement :	23
Chapitre III : Les nouveaux anticoagulants oraux dans le	24
traitement des maladies thromboemboliques :	24
III.1 Les mécanismes d'action, données pharmacocinétiques, les	24
indications et les interactions médicamenteuses des AOD :	24

1)Dabigatran Etexilate : .....	24
2)Rivaroxaban :.....	28
3) Apixaban :.....	32
III.2 Les Contre-indications et précautions d'emploi des AOD :.....	35
III.3 Effets indésirables des AOD :.....	36
III.4 La prise en charge en cas d'un surdosage ou des hémorragies :.....	36
Chapitre IV. Matériels et méthodes : .....	38
IV .1 Matériel :.....	38
IV.1.1.Les critères d'inclusion :.....	38
IV.1.2. Critères d'exclusion :.....	38
IV.2 Méthode : .....	39
IV.2.1. Traitement des données : .....	39
IV.2.2. Etude statistique :.....	39
IV.2.3. Définition des notions épidémiologiques :.....	40
Chapitre V : Résultat :.....	43
V .1.Description de la population : .....	43
V.1.1.Nombre des articles :.....	43
V.1.2.Début de chaque étude :.....	43
V.1.3.La durée moyenne de ces essais cliniques :.....	44
V.1.4.Les noms études qui sont choisis :.....	45
V.2.Les études cliniques de phase II :.....	51
V.3.les études cliniques de phase III :.....	59
V.3.1. Études cliniques en chirurgie orthopédique :.....	59
V.3.2. Études cliniques du traitement de la maladie.....	66
thromboembolique veineuse : .....	66
V.3.3 Les études cliniques du traitement de la fibrillation atriale :.....	70
V.3.4. les études cliniques du Prévention de la MTEV en milieu médical : 75	
V.3.5. les études cliniques du Prévention secondaire du syndrome coronarien aigue : .....	78
V.4. Suivi biologique des nouveaux anticoagulants oraux :.....	81
V.4.1. Les patients qu'il faut les suivre .....	81

V.4.2.LES TESTS DE LA COAGULATION : .....	82
Chapitre VI. Discussion : .....	91
Chapitre VII. Conclusion : .....	98

---

## Liste des abréviations

---

**ACS** : syndrome coronaire aigue

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

**AMM** : Autorisation de la mise en marché.

**AOD** : Anticoagulants oraux directs.

**ASC** : Aire sous la courbe.

**AT** : Anti thrombine.

**AVC** : Accident vasculaire cérébrale.

**AVK** : Antagoniste de vitamine K.

**ClCr** : Clairance à la créatinine.

**Cmax** : Concentration maximale.

**Cox** : cyclooxygénase.

**D-DI** : D-dimer.

**dRVVT** : Temps de venin de vipère Russell dilué.

**dTP** : Temps de hromboplastine diluée.

**DVT ou TVP** : Thrombose veineuse profonde.

**ECT** : Temps d'écarine.

**EP** : Embolie pulmonaire.

**ETE** : Evénements thromboemboliques.

**ETEV** : Evénements thromboemboliques veineux.

**FA** : Fibrillation auriculaire.

**Fg** : fibrinogène.

**HBPM ou LMWH** : Héparine de bas poids moléculaire.

**HNF** : Héparine non fractionné.

**HR** : Hasard ratio.

**IC** : Intervalle de confiance.

**INR** : international normalized ratio.

**MTEV** : Maladies thromboemboliques veineuse.

**NACO** : Nouveaux anticoagulants oraux.

**OR** : L'odds ratio.

**P** : probabilité.

**PAI** : principal inhibiteur des activateurs du plasminogène.

**P gp** : P-glycoprotéine.

**PTH** : prothèse totale de la hanche.

**PTG** : prothèse totale du genou.

**RA** : Le risque absolu.

**RRR** : Réduction Relative du Risque.

**SCA** : Syndrome coronarien aigu.

**ST** : systolique.

**TCA** : Temps de céphaline avec activateur.

**TEV** : thromboembolie veineuse.

**TGT** : Test de génération de thrombine.

**TIH** : Thrombopénie induite à l'héparine.

**TP** : Taux de prothrombine.

**TPA** : Activateur tissulaire du plasminogène.

**TQ** : Temps de Quick.

**Triade de R. Virchow** : triade de Rudolf Virchow.

**TT** : Temps de thrombine.

---

## Liste des figures

---

**Figure 1 :** Physiologie de l'hémostase lors d'une brèche vasculaire.

**Figure 2 :** Schéma de la cascade de la coagulation in vivo.

**Figure 3 :** Cascade régulatrice de la fibrinolyse.

**Figure 4 :** INR (international normalized ratio).

**Figure 5 :** molécule d'héparine

**Figure 6 :** mode d'action des héparines

**Figure 7 :** Structure chimique des AVK utilisés en médecine humaine.

**Figure 8 :** mécanisme d'action des AVK .

**Figure 9 :** actions des antiplaquettaires.

**Figure 10 :** Formule chimique de l'Aspirine.

**Figure 11 :** Le Pradaxa® et ses différents dosages.

**Figure 12 :** Chemical structures of the prodrug, Dabigatran etexilate, and Dabigatran.

**Figure 13 :** Propriétés pharmacocinétiques du Dabigatran.

**Figure 14 :** Xarelto® et ses différents dosages.

**Figure 15 :** Structure chimique du Rivaroxaban.

**Figure 16 :** L'absorption et le métabolisme du Rivaroxaban.

**Figure 17:** Eliquis® et ses différents dosages.

**Figure 18 :** Structure chimique de l'Apixaban.

**Figure 19 :** L'absorption et le métabolisme d'Apixaban.

**Figure 20 : \* A :** Allongement du TQ exprimé en INR en fonction de la concentration plasmatique de Dabigatran à l'état d'équilibre après administration de multiples doses de Dabigatran.

**\*B :** Influence du Rivaroxaban sur l'allongement du TQ exprimé en ratio obtenu avec 6 thromboplastine différente.

**Figure 21 : \*A :** Allongement du TCA en fonction des concentrations plasmatiques en Dabigatran.

**\* B :** Effet de concentrations croissantes de Rivaroxaban ajoutées à un pool de plasmas normaux, sur le temps de céphaline avec activateur – TCA (exprimé en rapport du temps du sujet étudié/temps témoin) en fonction de six réactifs (différant pour la nature de l'activateur et des phospholipides– « céphaline ») et concentrations de Rivaroxaban permettant de doubler le TCA.

**Figure 22 :** Comparative sensitivities of PT, APTT and dRVVT assays to Dabigatran and Rivaroxaban using data derived from the Westmead laboratory. Reagents were respectively: Thromborel S (Siemens, Sydney Australia), TriniClot APTT HS (Tcoag, Bray, Ireland), STA®-Staclot® DRVV Confirm reagent (Stago, Sydney Australia). Dabigatran and Rivaroxaban plasma standards as tested were from Hyphen BioMed (purchased from Haematex, Sydney Australia). All testing was performed on a STA-R Evolution instrument (Stago, Sydney Australia).

**Figure 23 :** Inhibition concentration-dépendante de la génération de thrombine par le Rivaroxaban.

**Figure 24 :** Allongement du temps de thrombine en fonction des concentrations plasmatiques en Dabigatran .

**Figure 25 :** Droite de calibration de l'Hemoclot® pour le Dabigatran.

**Figure 26 :** Allongement de l'ECT en fonction de la concentration plasmatique en Dabigatran à l'état d'équilibre après administration de multiples doses de Dabigatran etexilate.

**Figure 27 :** Influence of Rivaroxaban on HepTest with an incubation time of 30 s (A) and HepTest with an incubation time of 120 s.

---

## Liste des tableaux

---

**Tableau 1 :** AMM et la posologie des HNF, HBPM.

**Tableau 2 :** les Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le Dabigatran.

**Tableau 3 :** Indications et posologies du Dabigatran Etexilate.

**Tableau 4 :** Indications et posologies du Rivaroxaban (Xarelto).

**Tableau 5 :** les interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec l'Apixaban.

**Tableau 6 :** Indications et posologies de l'Apixaban

**Tableau 7 :** La répartition des articles par chapitres, par phase et par molécule.

**Tableau 8 :** La répartition des études par leurs dates (le début et la fin) de chaque étude.

**Tableau 9 :** la répartition des noms des études de Phase II , le type de l'étude, l'objectif et la référence par nom de molécule.

**Tableau 10 :** la répartition des noms des études de phase III, le type de l'étude, l'objectif et la référence par nom de molécule.

**Tableau 11 :** les études de phase II après une chirurgie orthopédique pour le Dabigatran.

**Tableau 12 :** les études de phase après un syndrome coronaire pour le Dabigatran.

**Tableau 13 :** les études de phase II chez les patients avec FA pour le Dabigatran.

**Tableau 14 :** Les principales études de phase II pour le Rivaroxaban.

**Tableau 15 :** Les principales études de phase II après une chirurgie orthopédique pour l'Apixaban.

**Tableau 16 :** Les principales études de phase II après un syndrome coronaire pour l'Apixaban.

**Tableau 17 :** Les principales études de phase III après une chirurgie orthopédique du genou pour le DABIGATRAN.

**Tableau 18 :** Les principales études de phase III après une chirurgie orthopédique de la hanche pour le DABIGATRAN.

**Tableau 19 :** Les principales études de phase III après une chirurgie orthopédique de la hanche pour le RIVAROXABAN.

**Tableau 20 :** Les principales études de phase III après une chirurgie orthopédique du genou pour le RIVAROXABAN.

**Tableau 21 :** Les principales études de phase III après une chirurgie orthopédique pour l'APIXABAN.

**Tableau 22 :** Les principales études de phase III du traitement de la maladie thromboembolique veineuse pour le Dabigatran.

**Tableau 23 :** Les principales études de phase III de la prévention secondaire au-delà de 6 mois de traitement la maladie thromboembolique veineuse pour le Dabigatran.

**Tableau 24 :** Le principale étude de phase III du traitement de la maladie thromboembolique veineuse profond sans EP pour le Rivaroxaban.

**Tableau 25 :** Le principale étude de phase III du traitement de la maladie thromboembolique veineuse profond avec ou sans EP pour le Rivaroxaban.

**Tableau 26 :** Les principales études de phase III du traitement de la fibrillation atriale pour le Dabigatran.

**Tableau 27 :** Les principales études de phase III du traitement de la fibrillation atriale pour le Rivaroxaban.

**Tableau 28 :** Les principales études de phase III du traitement de la fibrillation atriale pour l'Apixaban.

**Tableau 29 :** Les principales études de phase III du Prévention de la MTEV en milieu médical pour le Rivaroxaban.

**Tableau 30 :** Les principales études de phase III du Prévention de la MTEV en milieu médical pour l'Apixaban.

**Tableau 31 :** Les principales études de phase III dans la Prévention secondaire du syndrome coronarien aigue pour le Rivaroxaban.

**Tableau 32 :** Les principales études de phase III dans la Prévention secondaire du syndrome coronarien aigue pour l'Apixaban.

**Tableau 33 :** Tableau récapitulatif de l'effet du Dabigatran sur les examens usuels d'hémostase.

**Tableau 34 :** Tableau récapitulatif de l'effet du Rivaroxaban sur les tests usuels d'hémostase.

**Tableau 35 :** Tableau récapitulatif de l'effet d'Apixaban sur les examens usuels d'hémostase.

**Tableau 36 : Annexe 01 :** Principales molécules sources d'interaction médicamenteuses avec les différents AOD, et les précautions d'emploi éventuelles qu'elles impliquent.

## **Introduction :**

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) survient lors d'une obstruction d'une veine suite à un déséquilibre hémostatique conduisant à la formation d'un thrombus [1]. Au Etat Unis, le nombre de sujets présentant de MTEV pour la première fois, est d'environ 100 cas pour 100 000 chaque année [2]. Le traitement de cette maladie reposait sur la prescription des anticoagulants de manière préventive (comme lors d'une immobilisation temporaire) ou curative [3]. On estime que 4% de la population française reçoit chaque année des anticoagulants [4].

Les traitements anti-thrombotiques ont longtemps été limités aux antagonistes de la vitamine K (AVK) et aux héparines [3]. Cependant l'administration des héparines par voie injectable expose à un risque de thrombopénie induite à l'héparine (TIH) et la consommation des AVK provoque des accidents mortels hémorragiques et un risque élevé de l'iatrogénie médicamenteuse lié à leurs marges thérapeutiques étroites, mode d'action indirecte nécessitant un suivi biologique (INR) [5] [6]. On estime à environ 17 000 hospitalisations et plus de 4000 accidents mortels hémorragiques sont liés à la consommation de cette molécule chaque année [6].

Depuis le début des années **2006**, des laboratoires ont alors mis au point des nouvelles molécules pour tenter d'obtenir une meilleure balance bénéfice/risque et d'utilisation plus simple, actifs par voie orale et avec un délai d'action rapide c'est les nouveaux anticoagulants directs ou les NACO [7] [8].

Les nouveaux anticoagulants sont des molécules considérées comme une thérapie innovante par rapport aux AVK et les héparines, du fait de leur inhibition directe des facteurs IIa (Dabigatran) ou Xa (Rivaroxaban, Apixaban), de l'absence de suivi biologique en routine, de leur mode d'action plus ciblé, de leur posologie fixe et de l'inexistence d'interactions avec les aliments [3].

Alors, cette thèse fait l'objet :

- D'éclaircir les connaissances sur les NACO.
- De montrer les essais cliniques qui ont pour objectif de déterminer la posologie optimale des NACO.
- De montrer les essais cliniques comparatifs qui ont pour objectif de préciser un traitement efficace par les NACO sur des maladies thrombotiques.
- Des tests susceptibles d'être utilisés pour le monitoring.



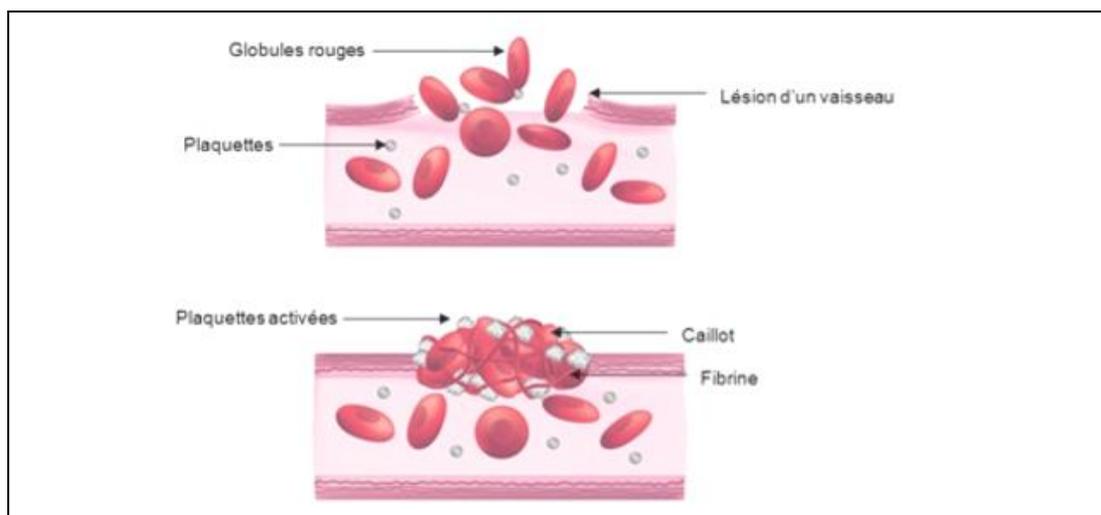
*Partie théorique :*

# **Chapitre I. Rappels sur la physiologie de l'hémostase :**

## **I.1. L'hémostase :**

Toute rupture de l'intégrité du circuit vasculaire à l'origine d'une fuite sanguine, déclenche une série de processus cellulaires et biochimiques assurant l'obturation de la brèche et le contrôle de l'hémorragie. L'hémostase répond à l'ensemble de ces mécanismes physiologiques et comprend plusieurs étapes intriquées et interdépendantes qu'il convient d'isoler par souci descriptif en 3 étapes [9] :

- L'hémostase primaire, composée d'un temps vasculaire et d'un temps plaquettaire.
- La coagulation qui permet la formation du caillot proprement dit par la consolidation du thrombus blanc.
- La fibrinolyse qui correspond à la destruction progressive de ce caillot.



**Figure 01** : Physiologie de l'hémostase lors d'une brèche vasculaire [10].

## **I.2. Hémostase primaire :**

Il s'agit de l'ensemble des mécanismes physiologiques conduisant à l'obturation initiale de la brèche vasculaire et à la formation d'un clou plaquettaire, ou thrombus blanc qui est le produit final de l'hémostase primaire [9].

### **I.2.1 Les acteurs de l'hémostase primaire :**

-Paroi vasculaire et cellule endothéliale : La propriété fondamentale de la paroi vasculaire est la thromborésistance en empêchant l'activation de l'hémostase. Les cellules endothéliales constituent une monocouche tapissant la paroi vasculaire. Cette paroi est en fait un lieu d'échange permanent et sélectif entre le secteur

intravasculaire et extravasculaire mais est aussi un lieu de synthèse important pour des facteurs impliqués dans l'hémostase et sa régulation [11].

La cellule endothéliale activée et surtout les structures sous endothéliales sont hautement thrombogènes [9].

-Plaquettes : sont des cellules anucléées de 2 à 3  $\mu\text{m}$  de diamètre, produites dans la moelle osseuse par le biais d'une fragmentation cytoplasmique de leurs précurseurs mégacaryocytaires.

Les cellules plaquettaires, ou thrombocytes, présentent une structure très particulière en accord avec leurs fonctions primaires d'adhésion à l'endothélium et d'autoagrégation [9].

-Facteur von Willebrand: est une protéine synthétisée à la fois par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes. Il permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées, ou au sous-endothélium, via son récepteur plaquettaire gpIb/IX. Le VWF représente en outre la protéine transporteuse du facteur VIII coagulant, ou facteur antihémophilique A [9].

-Fibrinogène : est une protéine soluble synthétisée par le foie. Le fibrinogène exerce un rôle important au niveau de l'hémostase primaire en assurant les ponts moléculaires interplaquettaires à l'origine des agrégats plaquettaires [9].

### **1.2.2 Différentes étapes de l'hémostase primaire :**

• Le temps vasculaire :

- Le temps vasculaire comporte une vasoconstriction quasi immédiate favorisée par des médiateurs d'origine plaquettaire, endothéliale ou neurovégétative. Cette vasoconstriction a pour effet soit d'arrêter le flux sanguin (cas des petites veines) et donc de réaliser l'hémostase, soit au moins de perturber le flux sanguin et facilitant les premières interactions entre les différents acteurs de l'hémostase primaire [11].

• Le temps plaquettaire :

-L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium : interaction entre les plaquettes et le sous-endothélium auquel elles vont se fixer. La fixation se fait essentiellement par l'intermédiaire du facteur Willebrand pour effet d'activer les plaquettes [9].

- L'activation et la sécrétion plaquettaire : L'activation des cellules plaquettaires est caractérisée par deux phénomènes principaux, leur changement de forme qui

est discoïdes à l'état de repos et deviennent sphériques et leur activation métabolique. Il s'agit de processus actifs nécessitant de l'énergie, sous forme d'ATP et des ions calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) indispensables à l'activation du système contractile actine-myosine [9].

L'activation plaquettaire induit l'expression de nouveaux récepteurs de surface et la synthèse d'un très puissant agent agrégeant et vasoconstricteur : la thromboxane A [11].

- L'agrégation des plaquettes entre elles aboutissant au clou plaquettaire : l'agrégation est une interaction des plaquettes entre elles ; en créant un premier thrombus composé de plaquettes et de fibrinogène qui est fixé par les glycoprotéines IIb-IIIa de surface [11].

### **I.3. La coagulation :**

L'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire, et doit être consolidée par la génération d'un réseau protéique qui réalise ainsi une hémostase permanente. Il s'agit du processus de coagulation du plasma sanguin [9].

**I.3.1 Les protéines de coagulation** : sont des protéines plasmatiques qui incluent les facteurs et les inhibiteurs de la coagulation [9].

**I.3.2 Les facteurs de la coagulation** : sont au nombre de 12 et bien qu'elles aient chacune un nom usuel, un numéro en chiffre romain leur a été attribué selon la nomenclature internationale. Le facteur activé est désigné par son numéro suivi du suffixe « a ».

- *Précurseurs enzymatiques ou zymogène des sérines protéase* : ce groupe est représenté par : Les facteurs II, VII, IX, X, XI, XII, et la prékallitréine, qui circulent dans le plasma sous la forme d'un précurseur enzymatique inactif, ou proenzyme [9].

La vitamine K est nécessaire à l'acquisition des propriétés fonctionnelles des facteurs II, VII, IX et X dénommés ainsi facteurs vitamine K-dépendants [9]. Les facteurs XI, XII, prékallitréine sont dénommés facteurs contacts et leur synthèse est indépendante la vitamine K. Il semble que leur rôle dans l'hémostase physiologique soit mineur [9].

-*Zymogène d'une transglutaminase* : Le facteur XIII de coagulation est une protransglutaminase qui après activation joue un rôle important dans la stabilisation du caillot de fibrine [9].

- *Cofacteurs* : Les facteurs V et VIII sont dépourvus d'activité enzymatique mais accélèrent les réactions entre une enzyme et son substrat, d'où leur nom de cofacteurs. [9].

- *protéines substrats* : Fibrinogène c'est le substrat final de la coagulation, hydrolysé par la thrombine qui le transforme en chaînes insolubles de fibrine [9].

**I.3.3 Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation** : l'inhibition de la coagulation repose principalement sur trois systèmes, le TFPI, le système de la PC et l'AT [12].

- *Le TFPI* : l'activation initiale de la coagulation implique le FT, le FVII et le FX. Cette réaction initiale est rapidement inhibée par le TFPI qui se lie au complexe TF/VIIa/Xa. Ceci se passe en deux étapes ; en premier le TFPI se lie au FXa, qu'il inactive, puis ce complexe FXa-TFPI inactive le FVIIa qui est associé au FT [12].

-*Le système de la PC* : une fois que la thrombine est générée, une activation de la coagulation indépendante du FT/FVIIa peut avoir lieu, ceci par l'activation du FXI. Le TFPI ne pourra pas inhiber les FIXa et Xa ainsi générés et un autre système de sécurité sera activé, celui de la PC. Ce système est complexe, plusieurs acteurs sont en effet en jeu. Lorsque de la thrombine est générée, elle peut se lier à un récepteur endothélial, la TM et ce complexe thrombomoduline-thrombine va activer la PC liée à un autre récepteur, appelé récepteur endothélial de la protéine C (EPCR). Ce récepteur existe principalement dans les gros vaisseaux où il y a peu de TM. La PC activée, avec l'aide d'un cofacteur la PS, va inactiver les FVIIIa et FVa, respectivement cofacteurs nécessaires à l'action des FIXa et FXa [12].

-*L'antithrombine* : Elle est considérée comme l'inhibiteur principal de la coagulation. Comme son nom l'indique, l'AT va bloquer la thrombine mais aussi les FXa, IXa et VIIa. En situation physiologique, l'activité anticoagulante de l'AT se passe à la surface de l'endothélium où elle se lie à des glycosaminoglycanes. Cette action est augmentée de manière très importante par l'héparine [12].

**I.3.4 Déroulement de la coagulation in vivo** : Plusieurs étapes sont identifiées:

- ***Ire étape*** : déclenchement de la coagulation par activation du facteur VII.  
-La rupture de la tunique endothéliale thromborésistante, secondaire à une lésion vasculaire, permet le contact du sang circulant avec les structures sous-endothéliales [13].

-La fixation du facteur VII plasmatique au facteur tissulaire, qui est exprimée de façon constitutive par les cellules musculaires lisses et les fibroblastes, représente le signal du déclenchement de la cascade enzymatique [13].

-La liaison du facteur VII permet en outre son autoactivation, amplifiant considérablement l'activité du complexe facteur tissulaire-facteur VII (FT-FVII) [13].

- **2<sup>e</sup> étape** : activation du facteur X et formation du complexe enzymatique prothrombinase.

-Le complexe facteur tissulaire (FT) VIIa active très rapidement par protéolyse le facteur X en facteur Xa. Celui-ci permet l'activation de la prothrombine en thrombine.

Par ailleurs, le complexe FT-FVII active, mais beaucoup plus lentement, le facteur IX (facteur-antihémophilique B) en facteur IXa qui active le facteur X en facteur Xa, amplifiant considérablement le rendement de la production de prothrombinase.

-Il existe une autre voie d'activation passant par le facteur XI qui est activé lentement par la thrombine nouvellement formée.

Le facteur XI peut également être activé par les facteurs contacts après exposition des composants du sous-endothélium, mais l'importance de cette voie d'activation est mineure.

-Le facteur XIa active en retour le facteur IX pour renforcer la génération du complexe tenase (VIIIa) [9]

- **3<sup>e</sup> étape** : formation de la thrombine.

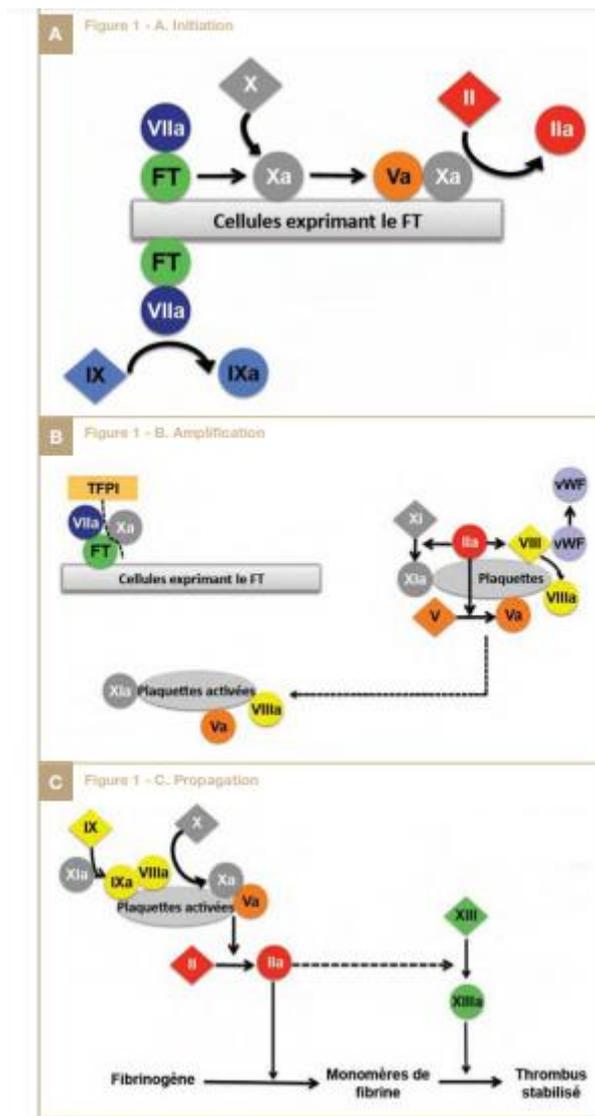
-Le complexe prothrombinase assure la protéolyse de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa), protéine clé de la coagulation responsable de la génération du caillot de fibrine. [13]

-En outre, la thrombine assure une amplification du rendement de la cascade enzymatique en activant les cofacteurs V et VIII qui accélèrent considérablement l'activité des complexes de la prothrombinase (Va) et de la tenase (VIIIa), conduisant à un accroissement explosif de la production de la thrombine [13].

• **4e étape** : formation du réseau de fibrine insoluble.

-Le fibrinogène soluble se transforme insoluble sous l'action de la thrombine en fibrine qui s'associent les unes aux autres pour former un gel de fibrine, ou le caillot de fibrine, qui est tout d'abord instable. [13]

-Le facteur XIII, facteur de stabilisation de la fibrine, préalablement activé par la thrombine, solidifie alors les molécules de fibrine par l'établissement de liaisons covalentes entre les différentes molécules conduisant à une polymérisation des monomères de fibrine. [13]



**Figure 02** : Schéma de la cascade de la coagulation in vivo [14].

### **I.3.5 Régulation de la coagulation :**

- *L'antithrombine* : la première molécule décrite et est l'un des principaux inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par le foie mais non dépendante de la vitamine K. Elle exerce une action de neutralisation irréversible vis-à-vis des enzymes de la coagulation (facteurs IIa, Xa, IXa, XIa, et VIIa liés au FT) [15].

- *Le système protéine C-protéine S* : La protéine C est activée par la thrombine après liaison à la thrombomoduline exprimée par la membrane endothéliale. La protéine C activée (PCa) en présence de protéine S neutralise les cofacteurs Va et VIIIa, ralentissant par-là considérablement la vitesse de génération de la thrombine [15].

- *Inhibition de la voie du FT* : Le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) est une glycoprotéine de synthèse endothéliale et mégacaryocytaire qui inhibe l'activité catalytique du complexe FT-VIIa [15].

### **I.4. La fibrinolyse :**

Il s'agit d'un processus inverse qui empêche l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine [11]

#### **I.4-1. Les acteurs de la fibrinolyse :**

- *Plasminogène* : pro enzyme inactive d'origine hépatique [11]. Le plasminogène possède une grande affinité pour la fibrine, et se fixe par un récepteur spécifique aux côtés de son activateur, permettant ainsi la génération locale de plasmine via le démasquage des sites protéolytiques [9].

*Plasmine* : qui est une enzyme protéolytique puissante mais non spécifique : la plasmine détruit préférentiellement la fibrine mais elle peut aussi détruire le fibrinogène ou certains facteurs de coagulation [11].

#### **I.4-2. Les activateurs physiologiques du plasminogène :**

- *Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)*: Le t-PA est une sérine protéase d'origine endothéliale [9], Sa synthèse endothéliale est augmentée par de nombreux médiateurs : thrombine, catécholamines, histamine. Il protéolyse la région terminale de la molécule de plasminogène et la transforme en plasmine [16].

- *La pro-urokinase ou activateur urinaire du plasminogène (u-PA)*: L'u-PA est considérée comme un activateur humoral de la fibrinolyse, jouant un rôle plus



#### ***1.4-4. Déroutement de la fibrinolyse :***

- La fibrinolyse repose sur la transformation du plasminogène en plasmine grâce à l'action d'activateurs plasmatique ou tissulaire [11].
- La plasmine formée provoque la protéolyse de plusieurs molécules impliquées dans la coagulation : facteurs V, VIII, IX, XI, fibrinogène, fibrine et glycoprotéine Ib-IX de la membrane plaquettaire [16].
- La protéolyse du fibrinogène conduit successivement à la formation du fragment B-b 1-42, puis des fragments X, D, Y et E. Ces fragments ne sont pas inertes et possèdent des propriétés anticoagulantes [16].
- La protéolyse de la fibrine donne naissance à des produits de dégradation poly- ou dimérisés, assemblage variable des fragments D avec les fragments X, Y et E [16].
- La libération d'inhibiteurs de la fibrinolyse empêche la dissémination du phénomène au-delà du thrombus ou du dépôt de fibrine [9].
- La fibrinolyse est contrôlée par deux systèmes équilibrés d'activation et d'inhibition de l'activité de la plasmine [9].

#### **1.5 Exploration de l'hémostase :**

##### ***1.5.1. Les tests globaux :***

###### **✦ Les principaux tests explorant l'hémostase primaire :**

- **La numération plaquettaire** est un test primordial d'étude de l'hémostase primaire. Ce test permet de détecter une thrombopénie [17].
- **Le temps de saignement (TS)** correspond au délai nécessaire à l'arrêt d'un saignement provoqué par une petite incision au niveau des vaisseaux superficiels. Le TS est le seul test d'exploitation globale de l'hémostase primaire, mais il manque de sensibilité et de spécificité. Ainsi, la réalisation isolée d'un TS ne permet pas à elle seule de prédire un risque hémorragique spontané ou provoqué. Il n'est pas réalisé dans le bilan de première intention [17].

###### **✦ Les principaux tests explorant la coagulation :**

- **Le temps de Quick (TQ) :** est le temps (en secondes) pendant lequel le plasma d'un patient coagule en présence d'un réactif, la thromboplastine. Il explore la voie extrinsèque de la coagulation, en particulier trois des quatre facteurs vitamine K dépendants (II, VII et X). De nombreux facteurs influencent le TQ, comme le

mode de prélèvement, la technique d'étalonnage, la qualité du témoin et le type de thromboplastine utilisé [17].

- **Le taux de prothrombine :** exprimé en pourcentage, correspond au TQ comparé au temps d'un plasma témoin. Il explore la voie extrinsèque de coagulation. Il correspond à l'activité du complexe prothrombinique [17].

- **L'INR** est le rapport du TQ d'un malade sur celui d'un témoin. Il n'est pas influencé par un réactif ou la technique utilisée en laboratoire [17].


$$\text{INR} = \frac{\text{Temps de Quick malade}}{\text{Temps de Quick témoin}} \text{ ISI}^*$$

\*ISI : indice de sensibilité international du réactif.

**Figure 4.** INR (international normalized ratio). L'ISI permet de comparer chaque thromboplastine à la valeur de référence (ISI = 1)

- **Le temps de céphaline activée (TCA) :** est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté en présence de calcium, d'un substitut plaquettaire (la céphaline) et d'un activateur de la phase contact. Ce test explore la voie intrinsèque de la coagulation. Il est exprimé en secondes [17].

- **Le temps de thrombine (TT)** est le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, en présence de thrombine. Il explore la transformation du fibrinogène en fibrine. Il est exprimé en secondes [17].

- **Le dosage du fibrinogène** permet également d'explorer la phase de formation de la fibrine [17].

#### ✦ **Les principaux tests explorant la fibrinolyse :**

- Les produits de dégradation de la fibrine (PDF) dont les D.Dimères, qui proviennent de la dégradation de la fibrine.

- le temps de lyse des euglobines (test de Von Kaulla) [17].

### **I.5.2. Les tests spécifiques :**

#### **✦ Les principaux tests explorant l'hémostase primaire :**

- **Le facteur Willebrand**, présent dans le plasma et les plaquettes, protège le facteur VIII ; une diminution du facteur Willebrand entraîne celle du facteur VIII [17].

#### **✦ Les principaux tests explorant la coagulation :**

- **Les facteurs de coagulation** peuvent être dosés spécifiquement [17].

#### **✦ Les principaux tests explorant la fibrinolyse :**

- **Dosage plasminogène.**

- **Dosage du t-PA ; urokinase.**

- **Dosage des inhibiteurs** [17].

## **Chapitre II. Les maladies thrombotiques :**

Les maladies thromboemboliques consistent à la formation d'un thrombus (produit final de la coagulation sanguine) obturant un vaisseau sanguin. Le thrombus peut se développer dans la circulation veineuse et donne lieu à thrombose veineuse, alors que les thromboses artérielles relèvent plus d'anomalies de la paroi vasculaires (l'athérosclérose) et d'activation plaquettaire.

Cette pathologie thrombotique est multifactorielle [18].

### **II.1 Caractéristiques physiopathologiques :**

La thrombose veineuse résulte de l'interaction de plusieurs facteurs de risque, connus dans la triade de R. Virchow qui sont :

- Stase sanguine : élément prépondérant de la thrombogénèse du fait d'un ralentissement du flux sanguin. Elle favorise d'une part l'accumulation des différents facteurs pro-coagulants et d'autre part limite l'élimination de facteurs activés. Cette stase est observée en cas :

- ✓ D'immobilisation par alitement.
- ✓ D'obésité.
- ✓ De compression par : un hématome, kyste, tumeurs solides...
- ✓ D'hyperviscosité sanguine par hypercycytose: polyglobulie, leucémie, hyperleucocytose, thrombocytose.
- ✓ Persistance de séquelles post-traumatiques gênants le retour veineux [19,20].

- Changements dans la paroi vasculaire (lésion endothéliale) : provoquant l'activation de la cascade de la coagulation avec génération accrue du facteur VIIa et formation de la fibrine.

Ces lésions sont secondaires aux :

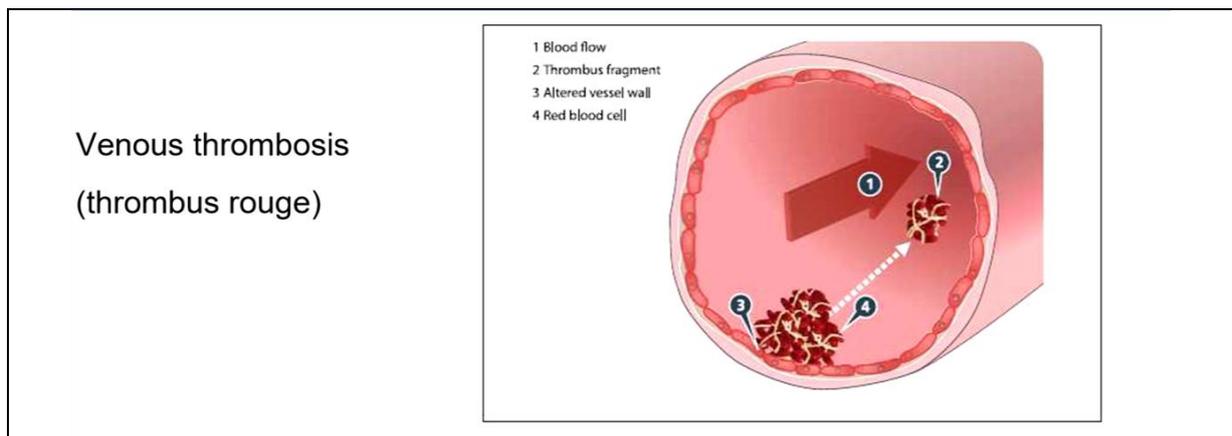
- ✓ Traumatismes.
- ✓ Emplacements d'un cathéter ou sondes cardiaques.
- ✓ Situation post chirurgicale [21,22].

- Hypercoagulabilité : acquise ou constitutionnelle

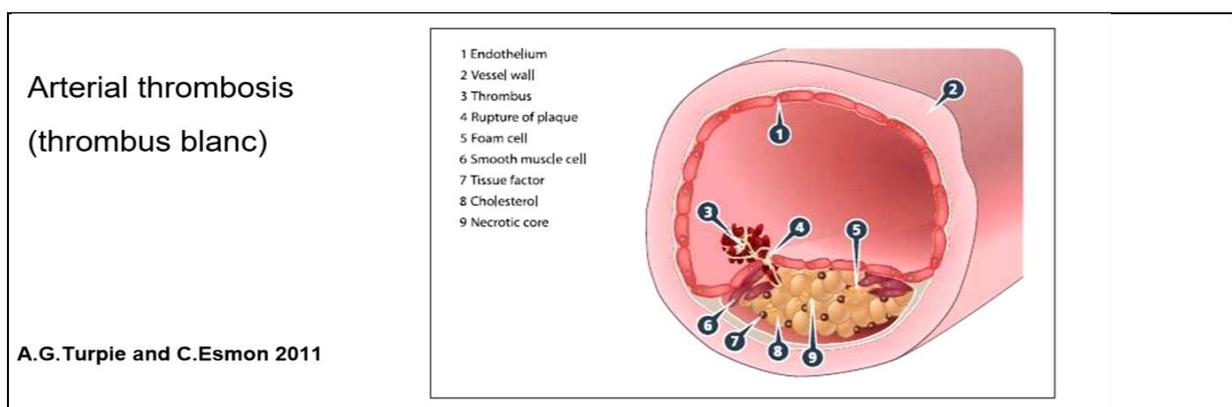
- ✓ Les anomalies acquises : par la présence des anticorps anti-phospholipides [23].
- ✓ Les anomalies constitutionnelles : anomalies des inhibiteurs de la coagulation (AT, protéine C et protéine S) ou une résistance à l'activité inhibitrice de la protéine C activée [24,25].

Associés au facteurs déclencheurs de la coagulation qui sont principalement :

- ✓ Prise de contraceptions oraux.
- ✓ Accidents provoquent des traumatismes graves.
- ✓ Les opérations chirurgicales surtout orthopédiques et neurologiques.
- ✓ Les grossesses et le postpartum.
- ✓ L'immobilisation prolongée.
- ✓ Les hémopathies malignes principalement le syndrome myéloprolifératif chronique.
- ✓ Rarement le syndrome néphrotique [18].



Alors que la thrombose artérielle est déclenchée par une lésion pariétale le plus souvent rupture de plaque athéromateuse. Cette lésion va mettre à nu le sous endothélium vasculaire (collagène et la facteur tissulaire) en induisant d'abord l'activation de l'hémostase primaire qui va être progressivement complétée par l'activation de la coagulation. [18].



## II.2 Traitement des maladies thrombotiques :

1) **Les héparines** : Les héparines sont des glycoaminoglycanes. On les classe en HNF et HBPM en fonction de leur structure et leur poids moléculaire [26].

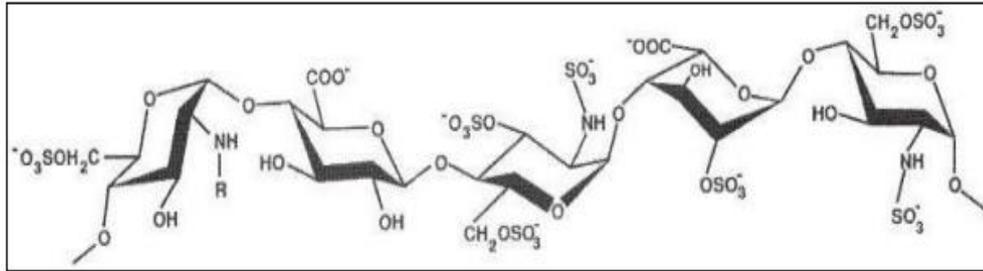


Figure 05 : molécule d'héparine [27].

### ▲ Structure chimique :

- **Héparine non fractionnée (HNF)** : sont des mucopolysaccharides sulfatés produits par les cellules mastocytaires de la cavité péritonéale et des poumons [26].

-**Héparine de bas poids moléculaire** : sont obtenues par dépolymérisation chimique (digestion à l'acide nitrique ou hydrolyse alcaline) ou digestion enzymatique (héparinase) des chaînes d'HNF issues des muqueuses porcines [26].

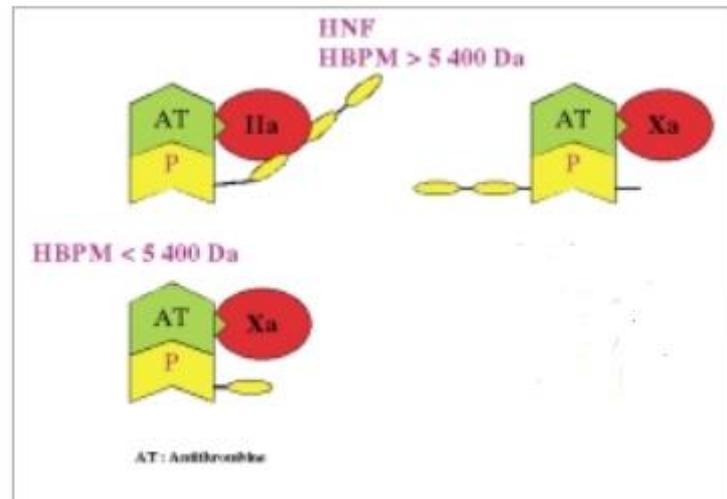
### ▲ Mode d'action :

-HNF sont constituées de plusieurs chaînes polysaccharidiques au sein desquelles une structure de cinq sucres (pentasaccharide) leur permet de se lier à l'antithrombine (AT) [26].

-La liaison de l'héparine à l'AT accélère d'environ 1 000 fois l'inactivation des facteurs IIa et Xa. Cependant, au sein du thrombus, les plaquettes activées libèrent le facteur 4 (FP4) qui neutralise l'héparine. En raison de sa taille et du FP4, le complexe héparine-antithrombine pénètre difficilement à l'intérieur du thrombus organisé, et, ainsi, il inactive préférentiellement la thrombine et le facteur Xa, libres au voisinage du caillot [26].

-Les HBPM ont un poids moléculaire inférieur à celui de l'HNF. Ce poids moléculaire détermine l'activité du complexe HBPM-AT : un poids moléculaire (PM) < 5 400 Da ne catalysera que l'inhibition du facteur Xa par l'AT, alors qu'un PM plus élevé catalyse l'inhibition du facteur Xa et de la thrombine. La proportion des chaînes dont le poids moléculaire est inférieur à 5 400 Da est variable d'une HBPM à l'autre ; il conditionne le rapport anti-Xa/anti-IIa. S'il est égal à 1 pour

les HNF, il peut varier entre 3,5 et 1,5 en fonction du type d'HBPM mais ne modifie pas son efficacité thérapeutique [26].



**Figure 06 :** Mode d'action des héparinoïdes : les héparinoïdes [héparines non fractionnées, HBPM] se lient à l'antithrombine (AT) par une séquence pentasaccharidique. Les chaînes d'héparine et les HBPM d'un PM > 5 400 Da accélèrent l'inhibition des facteurs IIa et Xa. Les chaînes d'HBPM < 5 400 Da n'accélèrent que l'inhibition du facteur Xa [26].

### ▲ Indications des héparines :

- Prévention de la maladie veineuse thromboembolique en milieu chirurgical et en milieu médical.
- Traitement des thromboses veineuses.
- Traitement des embolies pulmonaires [28].

**Tableau 1 :** AMM et la posologie des HNF, HBPM [26].

	HNF	HBPM
<b>AMM</b>		
Prévention ETEV		+
Traitement ETEV	500 UI/kg/j	100 à 200 UI/kg/j
AVC/FA	+	
SCA	+	+
<b>CI</b>	Risque saignement TIH	Risque saignement TIH Cl < 15 mL/min (curatif)
<b>Précautions</b>		

▲ **Les principales contre-indications des héparines sont :**

- Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine ou les HBPM.
- Coagulopathie constitutionnelle ou acquise, thrombopénie majeure.
- Hémorragie intracrânienne spontanée quelle qu'en soit l'ancienneté.
- Hémorragie active non facilement contrôlable.
- Endocardite infectieuse aiguë, en dehors de celle survenant sur prothèse mécanique.
- HTA non contrôlée.
- Les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine (CrCl) estimée : inférieure à 30 mL/min.
- Les HBPM sont déconseillées à dose curative, si la clairance est comprise entre 30 et 60 mL/min.

\*Si les HBPM sont contre-indiquées, l'HNF peut être utilisée. A dose préventive, les HBPM sont déconseillées mais non contre-indiquées chez les patients insuffisants rénaux sévères [28].

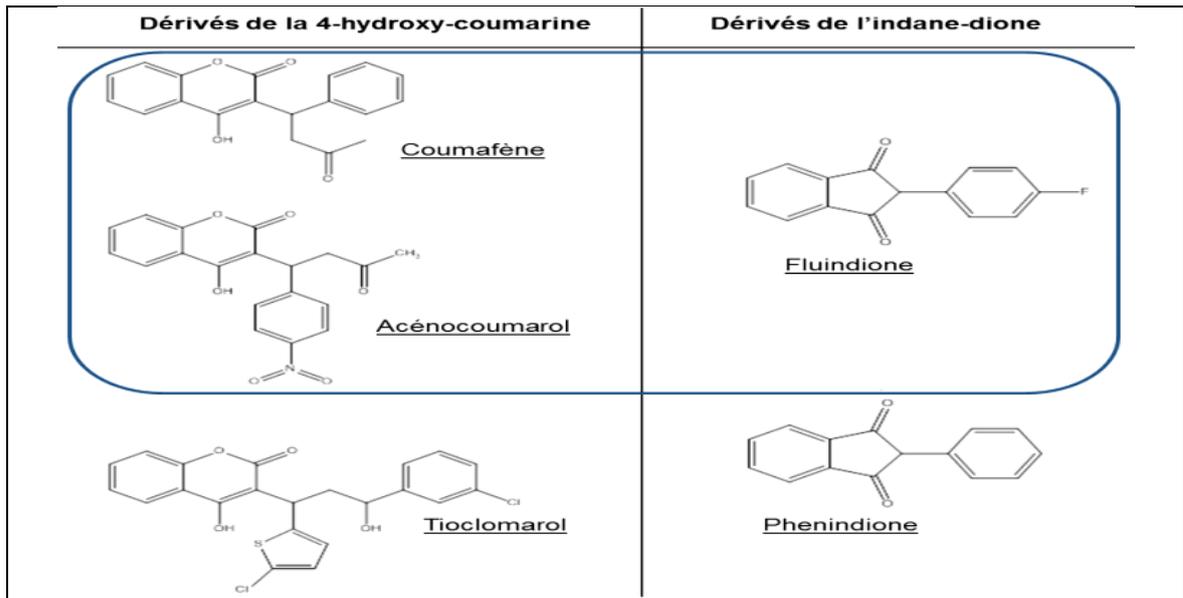
2) **Les AVK** : Les AVK peuvent être classés en trois grandes familles, les dérivés de la 4-hydroxycoumarine, les dérivés de la 4-hydroxy-thiocoumarine et les dérivés de l'indane-1,3-dione [29].

En médecine humaine, les AVK utilisés sont :

-Les dérivés de la 4-hydroxy-coumarine avec l'acénocoumarol (SINTROM®), MINISINTROM®), le coumafène (COUMADINE®) et le tiocloमारol (APEGMONE®).

-Les dérivés de l'indane-dione avec, le fluindione (PREVISCAN®) et le phenindione (PINDIONE®) [29].

En France, seuls sont utilisés le coumafène, l'acénocoumarol et le fluindione (figure6).



**Figure 07 :** Structure chimique des AVK utilisés en médecine humaine. Sont encadrés en bleu ceux utilisés en France [29].

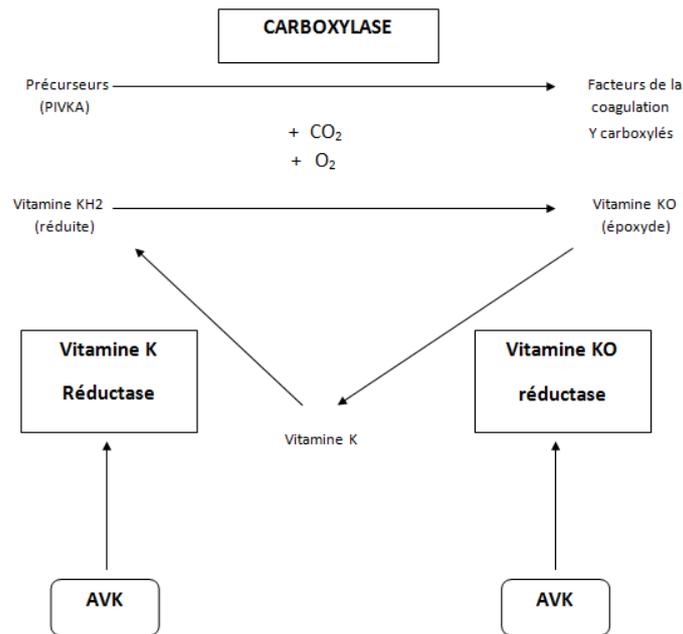
### **Son mécanisme d'action :**

La vitamine K intervient dans la synthèse de :

- *Quatre facteurs de la coagulation* : les facteurs II, VII, IX et X ;
- *Et deux inhibiteurs de la coagulation* : la protéine C et la protéine S.

La vitamine K est un cofacteur de la carboxylase hépatique ; Sans vitamine K, les facteurs de coagulation ne sont pas gamma carboxylés et ne peuvent donc pas se fixer sur les surfaces catalytiques [30].

Pour pouvoir jouer son rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique, la vitamine K naturelle oxydée doit être transformée en vitamine K réduite. Les AVK interviennent en empêchant ce mécanisme de réduction en agissant sur deux enzymes : la vitamine K époxyde et la vitamine K réductase [30].



**Figure 08** : Mécanisme d'action des AVK [31].

### **Indication :**

- Les antivitamines K sont indiquées dans la prévention et le traitement de diverses pathologies thromboemboliques :
- La prévention des complications thromboemboliques de certaines cardiopathies emboligènes(FA, Certaines valvulopathies, Les prothèses valvulaires ).
- La prévention des complications thromboemboliques artérielles, s'il s'agit d'un infarctus du myocarde compliqué en relais de l'héparinothérapie pour une durée de 1 à 3 mois.
- Le traitement des thromboses veineuses profondes proximales et de l'embolie pulmonaire, ainsi que la prévention de leurs récives ; en relais du traitement initial par l'héparinothérapie pour une durée de 3 mois au minimum.
- La prévention de thrombose sur cathéter chez les patients à risque thrombotique à faible dose ; sans modifier l'INR, avec un seul contrôle d'INR à J8 [32].

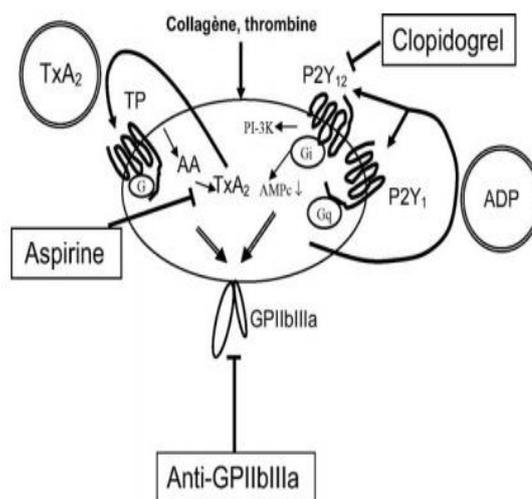
### **Contre-indications :**

**Contre-indications à l'utilisation des AVK** : L'utilisation des AVK est formellement contre-indiquée en cas :

- ✓D'hypersensibilité connue au médicament ou à ses dérivés ou à l'un de ses excipients.
- ✓D'insuffisance hépatique sévère.

✓ D'association avec l'Aspirine ( $\geq 1$ g par prise et/ou  $\geq 3$ g par jour), le Miconazole, la phénylbutazone, le Millepertuis [33].

3) **Les agents antiplaquettaires** : Les agents antiplaquettaires (AAP) sont largement utilisés dans le traitement de l'athérombose. L'Aspirine reste le médicament de choix en monothérapie tandis que le Clopidogrel est une alternative efficace pour les patients ne supportant pas l'Aspirine ou présentant un événement ischémique sous ce traitement. La combinaison de plusieurs AAP (en général aspirine et clopidogrel) s'est révélée efficace dans les lésions aiguës du vaisseau (syndrome coronarien aigu ou mise en place de stent) [34].



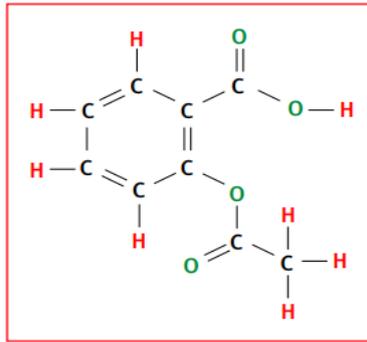
**Figure 09** : Boucles d'amplification du TxA2 et de l'ADP de la plaquette et site d'action des antiplaquettaires.

TP : récepteur au TxA2, P2Y1 et P2Y12 : récepteurs à l'ADP. Les autres voies d'amplification de la réponse plaquettaire ne sont pas représentées (parmi lesquels GAS6, CD40L et les éphéprines) [35].

#### a) Les inhibiteurs de cyclo-oxygénases:

L'Aspirine ou acide acétylsalicylique (AAS). À des faibles doses, elle est prescrite comme anti-plaquettaire [36].

L'Aspirine est le seul agent antiplaquettaire utilisé pour la prévention des complications thromboemboliques, mais il reste une option controversée [37].



**Figure 10 :** Formule chimique de l'Aspirine. (L'acide acétyl-salicylique) [38].

**Son mécanisme d'action :** L'action antithrombotique de l'Aspirine est due à l'inhibition de la fonction plaquettaire par l'acétylation des plaquettes cyclooxygénase (COX), entraînant une inhibition irréversible de la formation de thromboxane plaquettes dépendant [37].

**Indication et posologie :** Il est actuellement indiqué en cas de contre-indication aux autres moyens de prévention en association avec les moyens mécaniques. Cependant, aucune recommandation de dose n'est faite [37].

#### **b) Les inhibiteurs du récepteur P2Y<sub>12</sub> :**

Le récepteur de l'ADP P2Y<sub>12</sub> peut être inhibé par cinq molécules : deux appartiennent à la famille des thiéno-pyridines (clopidogrel - Plavix®, prasugrel Efient®) et deux aux cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (CPTP) : le ticagrelor (Brilique®) et le cangrelor [36].

**Son mécanisme d'action :** Ces molécules permettent l'inhibition de la voie impliquant l'ADP à l'origine de l'activation de GPIIb-IIIa. Le Clopidogrel est la molécule la plus anciennement utilisée. Il s'agit d'une prodrogue doit être métabolisée dans le foie par différents cytochromes, notamment le cytochrome hépatique P450. Le métabolite actif du Clopidogrel se fixe sur les récepteurs de l'ADP des plaquettes sanguines pour exercer son effet antiagrégant [36].

#### **Indication :**

- Il est prescrit en phase aiguë d'un syndrome coronarien aigu (SCA).
- prévenir la récurrence d'évènement ischémique et la thrombose de stent [36].

**c) Les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa:** des antagonistes des récepteurs GPIIb/ IIIa administrés par voie intraveineuse. Trois molécules sont actuellement disponibles : l'abciximab (Reopro®), le tirofiban (Agrastat®) et l'éptifibatide (Integrilin®) [36].

#### **d) Les molécules vasodilatatrices à action antiplaquettaire :**

##### **Les inhibiteurs de la phosphodiesterase:**

Le dipyridamole (Persantine®) appartient à la famille des inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE) Cette dernière empêche la mobilisation du calcium libre qui est essentielle à l'activation plaquettaire [36].

Une combinaison d'Aspirine et de dipyridamole est utilisée en pratique clinique en prévention secondaire lors de la survenue d'AVC [36].

##### **Les analogues de la prostacycline:**

L'iloprost (Ilomedine®) est un analogue de la prostacycline (ou prostaglandine I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) indiqué dans l'ischémie sévère des membres inférieurs [36].

##### **Contre-indications :**

- L'utilisation d'anticoagulant et d'AINS.
- Les diathèses hémorragiques.
- Les ulcères peptiques actifs.
- Une hypertension non contrôlée.
- L'allergie envers la molécule [39].

#### **II.3 Les effets indésirables de ce traitement :**

**\*LES HEPARINES :** sont utilisés par voie injectable qui exposent à un risque de thrombopénie induite à l'héparine (TIH) [05].

**\*Les AVK :** - provoque des accidents mortels hémorragiques.

-un risque élevé de l'iatrogénie médicamenteuse lié à leurs marges thérapeutiques étroites.

- mode d'action indirecte nécessitant un suivi biologique (INR) [06].

**\* LES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES :**

- La résistance possible à certains agents antiplaquettaires et les complications hémorragiques variables selon chaque molécule [40].

-Le principal effet secondaire le plus fréquent est les saignements aux niveaux gastro-intestinal et intracrânien (Aspirine) [40].

## **Chapitre III : Les nouveaux anticoagulants oraux dans le traitement des maladies thromboemboliques :**

Les AOD regroupent un inhibiteur de la thrombine - ou facteur II - (Dabigatran), et quatre inhibiteurs du facteur Xa, les -xabans (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Betrixaban). Le Betrixaban n'est actuellement pas commercialisé en Europe, ni l'Edoxaban en France [41].

### **III.1 Les mécanismes d'action, données pharmacocinétiques, les indications et les interactions médicamenteuses des AOD :**

#### **1) Dabigatran Etexilate :**

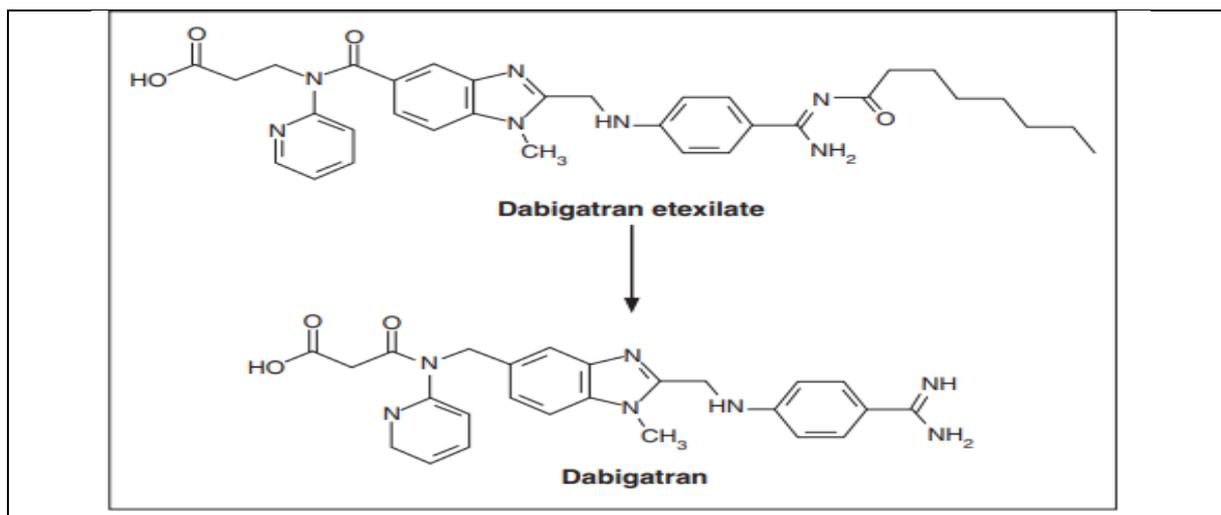


**Figure 11 : Le Pradaxa® et ses différents dosages [42].**

#### **a- Son mécanisme d'action :**

Le Dabigatran exerce une activité inhibitrice compétitive, sélective, rapide et réversible vis à vis de la thrombine (activité anti-IIa) libre ou liée au caillot [43].

Le Dabigatran Etexilate est un pro-médicament rapidement transformé en Dabigatran actif, sous l'action d'estérases et de carboxyl-estérases microsomiales. Le Dabigatran est synthétisé par l'industrie pharmaceutique [44] sous la forme chimique ci-dessous **Figure.12**. Sa formule chimique :  $C_{34}H_{41}N_7O_5$ . La recherche de ces nouvelles molécules s'est initialement appuyée sur la formule du NAPAP ou N--naphtylsulfonylglycyl-d-amidinophenylalanine piperidine qui a subi plusieurs modifications avant d'aboutir au dérivé le plus puissamment inhibiteur de la thrombine [45].

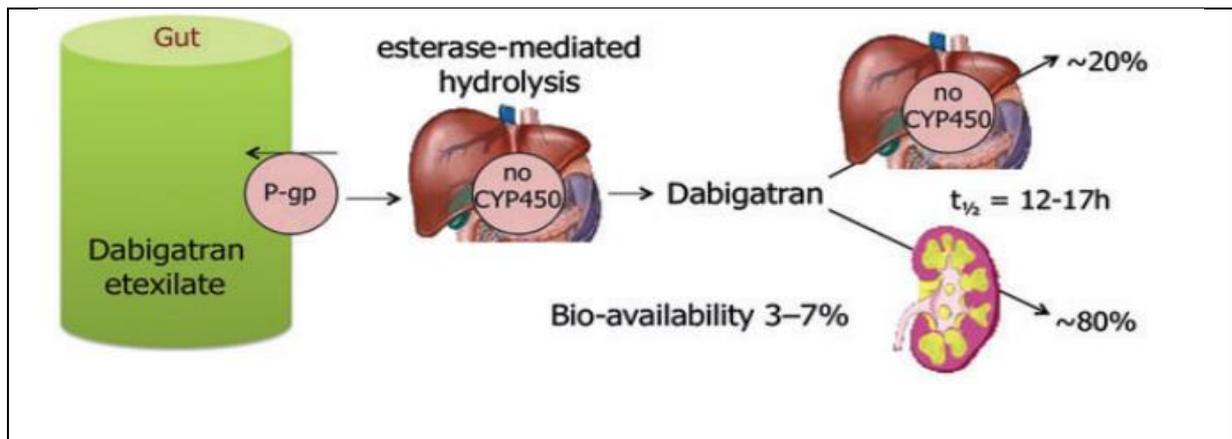


**Figure 12:** Chemical structures of the prodrug, Dabigatran etexilate, and Dabigatran [46].

### b - Données pharmacocinétiques :

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques du Dabigatran sont les suivantes :

- Le Dabigatran est un anticoagulant anti- IIa direct administrable per os.
- Sa biodisponibilité est faible, de l'ordre de 6%.
- Prendre avec ou sans aliment.
- La liaison aux protéines plasmatiques est estimée à 35%.
- Temps pour atteindre la concentration maximale : 0,5 à 2 heures.
- Au cours de son métabolisme, le Dabigatran subit une étape de glucuronidation : l'acylglucuronide de Dabigatran est un métabolite actif.
- Demi-vie terminale d'élimination : 8 à 17 heures [43] [47].



**Figure 13 :** Propriétés pharmacocinétiques du Dabigatran [48].

-Le métabolisme hépatique partiel correspond à une glucuroconjugaison aboutissant à des métabolites actifs. L'insuffisance hépatique ne modifie pas de manière significative les propriétés pharmacocinétiques du Dabigatran [47].

- Ce métabolisme hépatique ne passe pas par la voie des cytochromes (CYP450) et notamment du 3A4 ou du 2C9. Il n'y a donc pas d'interaction médicamenteuse significative à envisager à partir de ces voies métaboliques [47].

-Concernant l'absorption du Dabigatran, il pourrait exister des interactions avec le système transporteur impliquant la P-gp même s'il n'existe pas d'interaction avec la Digoxine, un des substrats de la P-GP. Cependant, une interaction avec l'Amiodarone (métabolisée par le CYP450 2C9, 2D6, 3A4 et inhibiteur de la P-gp) résulte en une augmentation de l'aire sous la courbe et du Cmax du Dabigatran respectivement de 50 et 60 % [47].

- Elimination mixte, rénale sous forme inchangée : ~ 80 % et rénale après glucuroconjugaison (forme active) : ~ 20 %.

### c- Les interactions médicamenteuses :

**Tableau 02 :** les Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le Dabigatran [8].

Médicaments	ASC	Recommandation
Kétoconazole Ciclosporine Itraconazole, tacrolimus	≥ 150 %	Contre-indication absolue
Amiodarone Quinidine Vérapamil Clarithromycine	≥ 60 % ≥ 50 % ≥ 70-150 % ≥ 20 %	Réduction de dose Réduction de dose Réduction de dose Surveillance
Rifampicine Millepertuis Carbamazépine Phénytoïne	≤ 70 %	À éviter

ASC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques.

### d-Indication et posologie : tableau 03

**Tableau 03 :** Indications et posologies du Dabigatran Etexilate[43].

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

## 2)Rivaroxaban :



Figure 14 : Xarelto® et ses différents dosages [49].

### a-Son mécanisme d'action :

Le Rivaroxaban est un inhibiteur direct et puissant du facteur Xa libre ou lié au sein du complexe prothrombinase [50]. Le Rivaroxaban est synthétisé par l'industrie pharmaceutique [44] sous la forme chimique ci-dessous **Figure 14**. Sa formule chimique:  $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ .

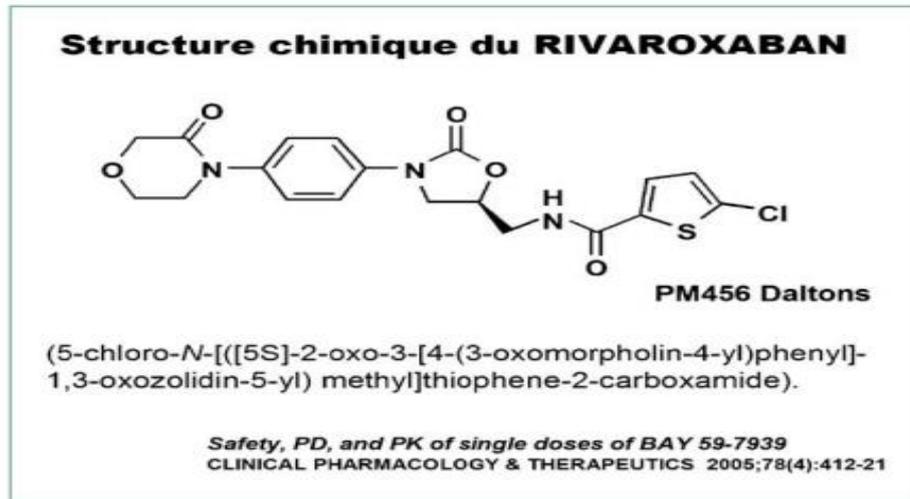


Figure 15 : Structure chimique du Rivaroxaban [51].

### b- Les données pharmacologiques du Rivaroxaban :

-Le Rivaroxaban est un anticoagulant anti-Xa direct administrable per os.

-Le Rivaroxaban est rapidement absorbé, et les concentrations maximales sont obtenues deux à quatre heures après la prise du comprimé (délai quasiment identique à celui des héparines de bas poids moléculaire [HBPM]).

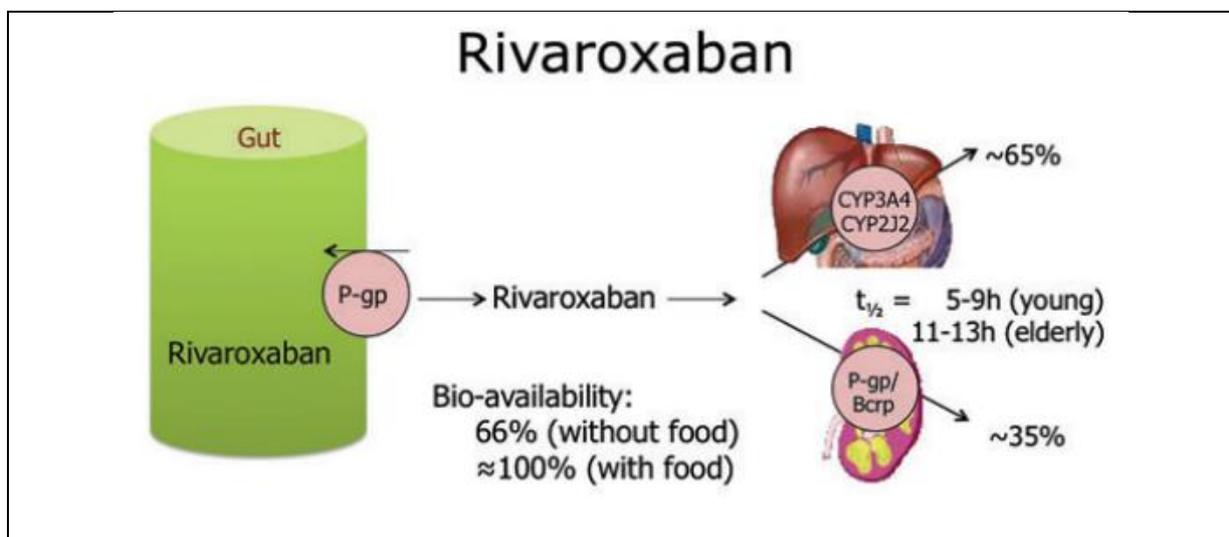
-Sa biodisponibilité est élevée, de l'ordre de 80 %, meilleure en cas d'absorption alimentaire associée ; (il est ainsi préférable de prendre le traitement au cours du repas).

-Sa liaison aux protéines plasmatiques est élevée (95 %), ce qui le rend non dialysable.

-Le Rivaroxaban est métabolisé pour deux tiers par le foie, et un tiers est éliminé sous forme inchangée par le rein. Les métabolites n'ont pas d'activité sur la coagulation.

-Sa demi-vie d'élimination est de 8 à 13 h.

-L'élimination du Rivaroxaban est sous la dépendance d'un transporteur transmembranaire d'efflux, la P-glycoprotéine (P-gp) et sous la dépendance d'un métabolisme hépatique, essentiellement assuré par l'isoenzyme 3A4 des cytochromes P-450 (CYP3A4). L'activité de ces deux systèmes, P-gp et CYP3A4, peut être augmentée par des médicaments inducteurs (entraînant une diminution des concentrations en Rivaroxaban) ou réduite par des médicaments inhibiteurs (entraînant une augmentation des concentrations en Rivaroxaban) Ces interactions médicamenteuses potentielles justifient des précautions [52] [53],



**Figure 16 :** L'absorption et le métabolisme du Rivaroxaban [48].

### **c- Les principales interactions médicamenteuses :**

Il existe un risque d'accumulation du produit et donc de surdosage, pouvant conduire à un risque hémorragique accru :

- En cas d'association à un antifongique azolé par voie systémique (kétoconazole, Itraconazole, Voriconazole et posaconazole) ou à un inhibiteur de la protéase du VIH (Ritonavir). Il s'agit d'inhibiteurs puissants à la fois de CYP3A4 et de P-gp. Ils peuvent augmenter de façon importante les concentrations plasmatiques de Rivaroxaban et majorer le risque de saignement. Cette association n'est pas recommandée. Une restriction identique est faite pour la Ciclosporine et le Tacrolimus.

- En cas d'association à un traitement par des inhibiteurs puissants de CYP3A4, mais modérés de la P-gp (par exemple, Clarithromycine, Télithromycine), le risque d'accumulation serait plus faible qu'en cas d'association avec les précédents. De même, l'augmentation de la concentration plasmatique de Rivaroxaban avec l'érythromycine, inhibiteur modéré de CYP3A4 et de P-gp, et le Fluconazole, inhibiteur modéré de CYP3A4, est jugée cliniquement peu pertinente. Ces situations ne constituent pas des contre-indications.

- L'utilisation concomitante de Rivaroxaban et d'inducteurs puissants de CYP3A4 (par exemple Rifampicine, phénytoïne, Carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut au contraire entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de Rivaroxaban, et donc réduire son efficacité.

- Il n'a pas été observé d'interaction cliniquement significative en cas d'administration concomitante de Rivaroxaban et d'un inhibiteur de la pompe à protons (Oméprazole).

- Les associations aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aux antiagrégants plaquettaires comportent un risque de saignement accru, connu avec tous les anticoagulants lesquels justifient une précaution d'emploi [52].

## **d-Indications et posologies du Xarelto:** Tableau 4

**Tableau 4 :** Indications et posologies du Rivaroxaban (Xarelto) [50]

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

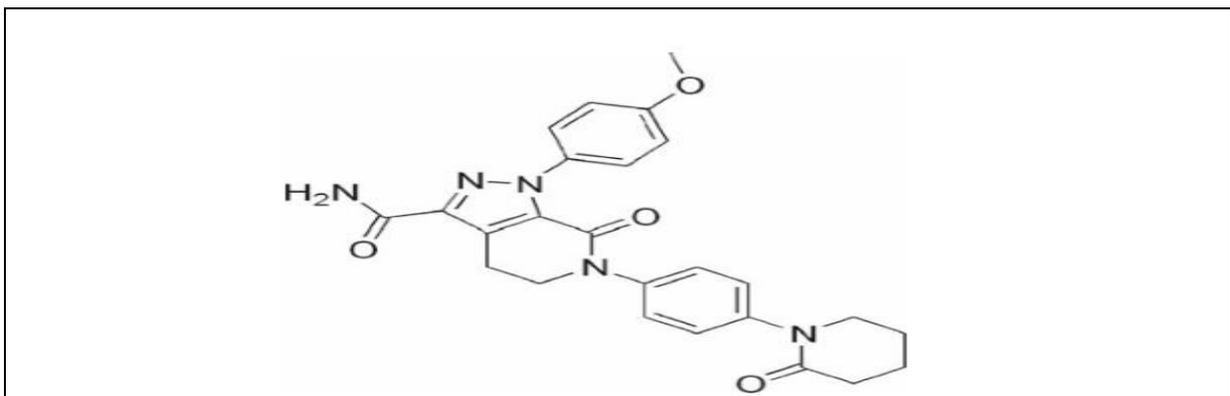
### 3) Apixaban :



**Figure 17 :** Eliquis® et ses différents dosages [54].

#### a-Son mécanisme d'action :

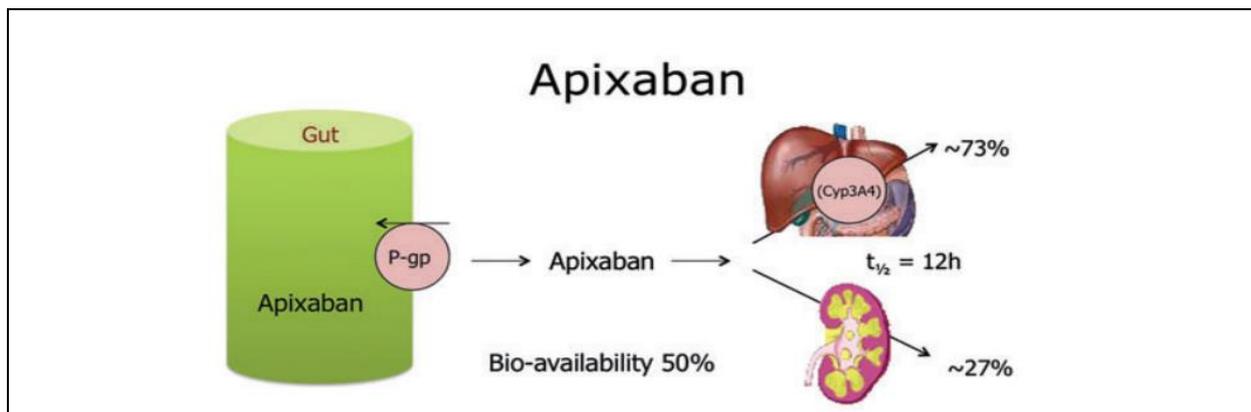
L'Apixaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, possédant une biodisponibilité par voie orale. Il inhibe le facteur Xa libre et lié et diminue ainsi l'activation de la prothrombine en thrombine et le développement d'un thrombus [53]. L'Apixaban est synthétisé par l'industrie pharmaceutique [44] sous la forme chimique ci-dessous **Figure 15**. sa formule chimique :  $C_{25}H_{25}N_5O_4$ . Son nom chimique est le 1-(4-méthoxyphényl) -7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phényl] -4,5,6,7-tetrahydro-1Hpyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide [56].



**Figure 18 :** structure chimique de l'Apixaban[57].

### **b-Données pharmacocinétiques :**

- L'Apixaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa.
- La biodisponibilité d'Apixaban est de l'ordre de 50% après administration orale
- Prendre avec ou sans aliment.
- Sa liaison aux protéines plasmatiques est estimée à 87%.
- L'Apixaban est métabolisé principalement par le CYP3A4 (O-déméthylation) avec environ 25% de la dose administrée retrouvée sous forme de métabolites inactifs.
- Les concentrations maximales (C<sub>max</sub>) d'Apixaban sont obtenues 2 à 4h après la prise du comprimé.
- Sa demi-vie est de l'ordre de 12 heures.
- Il est éliminé à environ 27% par le rein sous forme active [58].



**Figure 19** : L'absorption et le métabolisme d'Apixaban [48].

### **c- Les interactions médicamenteuses :**

L'Apixaban est un substrat du CYP3A4 hépatiques dont l'activité est soumise à une forte variabilité dépendante inducteurs/inhibiteurs de CYP3A4, seuls ceux qui associent une modulation de l'activité de la p-gp de façon concomitante peuvent entraîner des modifications cliniquement significatives. On trouve selon les cas soit des précautions d'emploi, soit la recommandation d'éviter l'association (tableau 05). Il n'existe pas de contre-indication formelle avec l'Apixaban [8].

**Tableau 05:** les interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec l'Apixaban [8] .

Médicaments	ASC apixaban	Recommandation
Kétoconazole Ritonavir Antiprotéases Itraconazole Voriconazole Posaconazole	≥ 100 %	À éviter
Clarithromycine Érythromycine Diltiazem	≥ 40 %	Aucune recommandation
Rifampicine Millepertuis Carbamazépine Phénytoïne	≤ 54 %	Précaution d'emploi

ASC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques.

## d-Indication et posologie de l'Eliquis : Tableau 6

Tableau 6: Indications et posologies de l'Apixaban [58]

Indication	Posologie
Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou	1 comprimé de 2,5 mg deux fois par jour
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire associée à au moins un facteur de risque	1 comprimé de 5 mg deux fois par jour ou 1 comprimé de 2,5 mg deux fois par jour si au moins 2 critères : - âge $\geq$ 80 ans - poids $\leq$ 60 kg - créatinine $\geq$ 1,5 mg/dL

## III.2 Les Contre-indications et précautions d'emploi des AOD :

### **\*-Contre-indications communes à tous les AOD :**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- On cas des maladies qui ont un risque significatif de saignement majeur (ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artério veineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales).
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (héparine non fractionnée [HNF], héparines de bas poids moléculaire [HBPM ; Enoxaparine, Daltéparine, etc.], dérivés de l'héparine [fondaparinux, etc.], anti coagulants oraux [warfarine, AOD, etc.]).
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C1.
- Grossesse et allaitement [45].

### \*- Contre-indications spécifiques au Dabigatran (Pradaxa®) :

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30mL/min).
- Traitement concomitant avec le Kétoconazole administré par voie systémique, la Ciclosporine, l'Itraconazole et la Dronédarone.
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie [45].

### III.3 Effets indésirables des AOD :

Outre les risques de saignement, les effets indésirables les plus couramment observés lors de l'utilisation des AOD sont [55] :

- Des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhées, nausées, dyspepsie).
- Une perturbation de la fonction hépatique.
- Des cas d'insuffisance rénale ont été observés avec le Rivaroxaban et le Dabigatran. Bien que la néphrotoxicité n'ait pu à ce jour être établie, le risque rénal est actuellement étroitement surveillé [45].

### III.4 La prise en charge en cas d'un surdosage ou des hémorragies :

Un traitement symptomatique doit être instauré en première intention (remplissage, hémostase, transfusion)

- ❖ **Pour le Dabigatran** : le seul qui possède un antidote commercialisé en France, l'**idarucizumab**, un anticorps monoclonal humanisé spécifique [41].
- ❖ **Pour le Rivaroxaban et l'Apixaban** : Pour ce qui est des -xaban, l'andexanet alfa, un antidote des anti-Xa directs et indirects, a récemment été approuvé par la Food and Drug Administration, bien qu'il ne soit pas encore disponible en France. En l'absence d'antidote spécifique disponible, l'administration de concentré de complexes prothrombiniques à 50 UI/kg, ou de FEIBA à 30–50 UI/kg, est recommandé [41].



*Partie pratique:*

## **Chapitre IV. Matériels et méthodes :**

### **IV .1 Matériel :**

Nous avons effectué des recherches électroniques dans les bases de données pub med, google scholar, en introduisant Les mots clés suivants : hémostase, coagulation, thrombose veineuse, MTEV, TVP, FA, les anticoagulants, AVK, NACO, les inhibiteurs directs de thrombine, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, hémorragie, surveillance biologique.

Ces mots clés ont été employés dans des équations de recherche d'une manière à être la plus exhaustive possible. Puis pour avoir des articles de notre objectif on a sélectionné ses propres références à partir de la bibliographie de l'article générale.

Le choix de ces articles se fait selon des critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

#### **IV.1.1.Les critères d'inclusion :**

- Les études inclus étaient des essais cliniques randomisés.
- Articles sélectionnés devraient porter les objectifs recherchés.
- Articles contient les informations complètes sur les études (objectif, patients et méthode, résultat, conclusion).
- Articles contient des études de la phase II et la phase III des médicaments concernés : Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban.

#### **IV.1.2. Critères d'exclusion :**

- Articles ne répondent pas à notre objectif recherché.
- Articles qui contiennent des études où le nombre des patients est limité.

## **IV.2 Méthode :**

### **IV.2.1. Traitement des données :**

✓ *Dans le premier chapitre de la partie pratique on a travaillé sur les 31 études qui sont partagées entre la phase II et la phase III.*

- Les essais de phase II ont pour objectif de déterminer la posologie optimale du NACO en terme d'efficacité et de tolérance sur une population limitée et homogène. Ces études on les a partagés chronologiquement.

- Les essais de phase III : sont des études comparatives au cours desquels les NACO en développement est comparé à un traitement efficace déjà commercialisé ou, dans certains cas, à un placebo. Ces études on les a partagés selon les maladies traitées :

- Thromboprophylaxie après chirurgie de la hanche.
- Thromboprophylaxie après chirurgie du genou.
- Traitement de la TEV aiguë ou de l'embolie pulmonaire (PE).
- Traitement prolongé de la thromboembolie veineuse.
- prévention de l'embolie / accident vasculaire cérébral dans la fibrillation auriculaire (FA).
- Le syndrome coronarien aigu (SCA) et la thromboprophylaxie chez des patients hospitalisés.

✓ *Les résultats de ces études sont basés sur :*

- un facteur de sécurité : l'hémorragie.
- un facteur d'efficacité : les incidences de chaque maladie.

✓ *Puis dans le 2<sup>ème</sup> chapitre on a parlé du suivi et de la surveillance biologique des traitements anticoagulants oraux.*

### **IV.2.2. Etude statistique :**

Pour faire ces essais randomisés, il convient, dans la plupart des cas, de démontrer une différence statistiquement significative dans la survenue d'un critère de jugement. Plusieurs indices sont utilisés pour quantifier l'importance de la différence observée : la probabilité P, le risque relative (RR), le hasard ratio (HR) [59].

### IV.2.3. Définition des notions épidémiologiques :

**A-Etude randomisé :** c'est une étude comparative entre un groupe de patients reçoit un placebo ou un produit de référence et un autre groupe reçoit le médicament de l'étude. Les sujets font l'objet d'une répartition aléatoire ; on dit aussi qu'ils sont randomisés. Cela signifie qu'ils sont répartis « en deux ou plusieurs groupes comparables, à l'aide d'une méthode fondée sur le hasard » [60].

#### **B-Les modes de comparaison qui sont utilisés dans nos études :**

**-L'essai en double aveugle :** ou à double insu. C'est une méthode d'essai thérapeutique où l'expérimentateur et le malade sont dans l'ignorance du traitement administré [60].

**-L'essai ouvert :** (ou libre, ou en clair), qui désigne une méthode reposant sur des observations plus ou moins rigoureuses. Il s'oppose à un essai en double aveugle [60].

**-Les essais de non-infériorité :** permettent de montrer que l'efficacité d'un nouveau traitement n'est pas trop inférieure à celle du traitement de référence, mais pas de conclure à la stricte équivalence d'efficacité.

L'hypothèse pour la non infériorité : On veut montrer que N est égal à R ( $mN = mR$ ). Mais cette condition est trop forte, on accepte donc que N fasse un peu moins bien que R ( $mN$  inférieur ou égale  $mR$ ). Si N fait mieux que R, cela ne nous gêne pas. La notion de « un peu » est représentée par DL, on veut donc montrer que  $D = mN - mR > DL$ , les hypothèses s'écrivent de la façon suivante [61]:

**H0 :**  $D < DL$ , N inférieur à R.

**H1 :**  $D > DL$ , non-infériorité.

**N=** nouveaux traitement.

**R=** référence active ou placebo.

**DL=** indique dans quelle limite on considérera que la différences d'efficacité entre les deux traitements sans importance.

**m=** la moyenne théorique de critère de jugement.

### **C- Les indices qui sont utilisés pour quantifier l'importance de la différence observée entre l'efficacité et la sécurité dans les groupes de traitement :**

**-La probabilité P :** Dans le test de signification de Fisher, une seule hypothèse, appelée « l'hypothèse nulle ». Si l'hypothèse nulle est vraie (connue) donne le seuil (ou niveau) de signification, aujourd'hui appelée la « *p-value* ». En pratique, on peut considérer que la probabilité de test excède la valeur statistique observée dans une direction ou dans l'autre relativement à la valeur fixée par l'hypothèse nulle généralement à  $\alpha=5\%$ .

Si  $p < 0,05$  la différence est significative donc l'hypothèse est rejetée ; dans le cas contraire, si la valeur  $p > 0,05$  on ne rejette pas l'hypothèse nulle [62].

Les techniques non paramétriques incluent la méthode de Kaplan-Meier pour estimer la fonction de survie ; Il estime la probabilité de survenir d'un événement plus longtemps qu'un temps donné  $t$ .

Les différences dans l'incidence des saignements étaient analysées à l'aide du test de Mantel-Haenszel [59].

**-Intervalle de confiance :** un intervalle dans lequel la différence d'effet réelle se trouvera avec une très forte probabilité. En pratique on utilise l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % (IC 95 %) [63].

La marge doit être déterminée pour, à la fois, que la différence entre les deux traitements soit cliniquement négligeable et que le nouveau traitement soit suffisamment efficace [61].

On regarde la borne inférieure pour la non infériorité [61].

Rappelons que dans un essai de différence on peut considérer que la différence sera statistiquement significative si l'IC 95 % de la différence de moyennes ou des pourcentages ne contient pas la valeur 0 ou si l'intervalle de confiance du rapport des moyennes ou des pourcentages observés ne contient pas la valeur 1.

**-Le risque relatif (RR) :** est le rapport du risque de morbidité ou mortalité lié à un facteur donné sur celui existant en l'absence de ce facteur.

Dans les essais cliniques, le facteur considéré est le traitement testé par rapport au comparateur (placebo ou référence active) [64].

Usuellement, on comparera la valeur du risque relatif estimé à 1, afin de pouvoir conclure à l'existence d'un risque augmenté ( $RR > 1$ ) ou diminué ( $RR < 1$ ).

**-Le hasard ratio (HR) :** est une mesure proche de celle du RR, mais, contrairement à ce dernier, elle tient compte d'un facteur supplémentaire : le facteur temps, c'est-à-dire le moment de survenue de l'événement par rapport à l'initiation de l'intervention [64].

Un rapport de risque de 3 signifie que trois fois plus d'événements sont observés dans le groupe de traitement à tout moment.

Un HR de 1 signifie que les deux groupes (traitement et contrôle) connaissent un nombre égal d'événements à tout moment.

Un HR de 0,5 signifie que, sous traitement, le risque instantané d'événements est seulement la moitié du risque (instantané) du groupe témoin.

En pratique, à partir des données de survie, le HR est estimé en utilisant le modèle de Cox [64].

## **Chapitre V : Résultat :**

### **V.1.Description de la population :**

#### **V.1.1.Nombre des articles :**

- Ce travail repose sur 57 articles répartis selon le tableau suivant :

**Tableau 7** : la répartition des articles par chapitre, par phase et par molécule.

<b>Chapitre 1</b>	<b>Nombre des articles</b>	<b>Chapitre 2</b>	<b>Nombre des articles</b>
Phase II <b>- Dabigatran</b> <b>-Rivaroxaban</b> <b>-Apixaban</b>	7 articles 4 articles 1 article 2 articles	<b>- suivi biologique</b>	25 articles
Phase III <b>- Dabigatran</b> <b>- Rivaroxaban</b> <b>- Apixaban</b>	25 articles 8 articles 9 articles 8 articles		

#### **V.1.2.Début de chaque étude :**

Le début et fin de chaque étude est reparti selon le tableau suivant :

**Tableau 8** : la répartition des études par leurs dates (le début et la fin) de chaque étude.

<b>La phase II</b>	<b>la phase III</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- BISTRO I   entre <b>Octobre 2000 - Juin2001.</b></li> <li>- BISTRO II entre <b>Novembre 2002 - Août 2003.</b></li> <li>- REDEEM entre <b>Mars 2008 et Octobre 2009.</b></li> <li>- PETRO pas de date .</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>REMODEL</b> Novembre2004 et Mars2006.</li> <li>- <b>REMOBILIZE</b> Novembre2004 -Juin2006.</li> <li>- <b>RE-NOVATE I</b> Decembre2004 et Avril 2006.</li> <li>- <b>RE-NOVATEII</b> Mars 2008 et Mai 2009.</li> <li>- <b>RECOVER</b> Avril 2006 - Novembre 2008.</li> <li>- <b>RE-MEDY</b> Juillet 2006 - Juillet 2010.</li> <li>- <b>RESONATE</b> Novembre 2007 - Septembre 2010.</li> <li>- <b>RE-LY</b> Décembre 2008-15 Mars 2009.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ATLAS I   entre <b>Novembre 2006- Septembre 2008.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>RECORD1</b> Février 2006- Mars2007.</li> <li>- <b>RECORD2</b> Février 2006- Mars2007.</li> <li>- <b>RECORD3</b> Février 2006- Mars2007.</li> <li>- <b>RECORD4</b> Février 2006- Mars2007.</li> <li>- <b>EINSTEIN-DVT</b> Mars 2007 - Septembre 2009.</li> <li>- <b>EINSTEIN-PE</b> Mars 2007 - Mars 2011.</li> <li>- <b>ROCKET-AF</b> Décembre 2006- Juin 2009.</li> <li>- <b>Magellan</b> Décembre 2007- Juillet 2010.</li> <li>- <b>ATLAS 2</b> Novembre 2008- Septembre 2011.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-BOTTICELLI entre <b>Décembre 2005 - Novembre 2006.</b></li> <li>- APPRAISSE <b>Mai 2006 - Novembre 2006.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ADVANCE 1</b> pas de date.</li> <li>- <b>ADVANCE 2</b> pas de date.</li> <li>- <b>ADVANCE 3</b> Mars 2007 Mai 2009.</li> <li>- <b>ARISTOTLE</b> Décembre 2006– Avril 2010.</li> <li>- <b>AVERROES</b> Septembre 2007– Décembre 2009.</li> <li>- <b>ADOPT</b> Juin 2007– Février 2011.</li> <li>- <b>APPRAISE 2</b> Mars 2009– Novembre 2010.</li> </ul>

### **V.1.3.La durée moyenne de ces essais cliniques :**

La durée moyenne des études de la phase II et la phase III est : 23 mois avec un écart type de 12 mois.

### V.1.4. Les noms études qui sont choisis :

**Tableau 9** : la répartition des noms des études, le type de l'étude de Phase II, l'objectif et la référence par nom de molécule.

Nom de l'étude	Le plan expérimentale	L'objectif	Référence
<b>Phase II Dabigatran</b>			
BISTRO I	Ouvert	Prévention de la thrombo-embolie chez les patients subissant PTH, l'objectif principal était la détermination de la sécurité, c'est-à-dire la dose maximale tolérée (épisodes hémorragiques, TVP)	[65]
BISTRO II	Double aveugle	Exploration des avantages de la relation dose-réponse concernant l'efficacité et la sécurité du Dabigatran par rapport à l'Enoxaparine (40 mg/j selon le schéma européen) pour la prévention de la TEV chez les patients subissant PTH ou PTG.	[66]
PETRO	Double aveugle	Identification de la dose tolérée du Dabigatran chez les patient en FA en le comparant avec warfarine.	[67]
RE-DEEM	Double aveugle	Étudier la prévention des accidents thromboemboliques systémiques en cas de CSA versus placebo.	[68]
<b>RIVAROXABAN</b>			
ATLAS	Double aveugle	Dans cette étude on veut étudier l'utilisation de Rivaroxaban après une coronaropathie ; évalué son l'innocuité et l'efficacité par rapport à un placebo et visé à sélectionner la dose et le schéma posologique le plus favorable.	[69]

<p><b>Apixaban</b></p> <p><b>BOTTICELLI</b></p>	<p>Double aveugle</p>	<p>C'est une étude pour la prévention d'une thrombo-embolie veineuse profonde après une chirurgie orthopédique en comparant l'Apixaban 5mg /2j ; 10mg/2j ou 20mg /j ou d'héparine de bas poids moléculaire suivie d'antagoniste K.</p>	<p>[70]</p>
<p><b>APPRAISE</b></p>	<p>Double aveugle</p>	<p>C'est une étude vise à étudier l'efficacité de l'Apixaban versus placebo chez les patients suite à SCA.</p>	<p>[71]</p>

**Tableau 10** : la répartition des noms des études de phase III, le type de l'étude, l'objectif et la référence par nom de molécule.

Nom de l'étude	Le plan expérimentale	L'objectif	Référence
<b>La phase III</b>			
<b>Dabigatran</b>			
REMODEL	Double aveugle	Cette étude vise à étudier la Prévention de MTEV après un la PTG avec le Dabigatran par rapport à l'Enoxaparine 40 mg.	[72]
REMOBILIZE	Double aveugle	Cette étude vise à étudier la prévention de MTEV avec le Dabigatran par rapport à l'Enoxaparine 30mg.	[73] [74]
RE-NOVATE I	Double aveugle	Cette étude vise à étudier la Prévention de la MTEV après une PTH avec le Dabigatran par rapport à l'Enoxaparine 40 mg.	[75] [73]
RE-NOVATII	Double aveugle	Cette étude vise à étudier la Prévention de la MTEV après une PTH avec le Dabigatran par rapport à l'Enoxaparine 40 mg.	[76] [77]
RECOVER I	Double aveugle	Cette étude vise à étudier le traitement de la phase aiguë de la MTEV avec le Dabigatran (pendant les 6 premiers mois) par rapport à La warfarine.	[73] [76]
RE-MEDY	Double aveugle	Cette étude vise à étudier la prévention secondaire de la MTEV avec le Dabigatran au-delà de 6 mois de en comparant le traitement par rapport à la Warfarine.	[78] [77]

RESONATE	Double aveugle	Concernant la prévention secondaire de la MTEV avec le Dabigatran au-delà de 6 mois de traitement par rapport à un placebo.	[78] [77]
RELY	Ouvert	Cette étude vise à étudier la prévention des événements thrombo- emboliques chez les patients ont une FA persistante en comparant le Dabigatran par rapport à la warfarine.	[79] [73]
<b>Rivaroxaban</b>			
ROCKET	Double aveugle	Pour déterminer si le Rivaroxaban n'était pas inférieur à la warfarine pour le critère d'évaluation principal de l'AVC ou de l'embolie pulmonaire systémique.	[80]
RECORD 1	Double aveugle	C'est une étude qui vis a comparé l'efficacité et la sécurité de Rivaroxaban (inhibiteur de facteur Xa ) avec l'Enoxaparine pour une thromboprophylaxie.	[81]
RECORD 2	Double aveugle	Le but de cette étude était de comparer une thromboprophylaxie prolongée par Rivaroxaban à une prophylaxie à court terme par l'Enoxaparine.	[82]
RECORD 3	Double aveugle	C'est une étude qui vise à étudier l'efficacité du Rivaroxaban dans la prévention de la thrombose veineuse après une arthroplastie totale du genou par rapport à l'Enoxaparine.	[83]

RECORD 4	Double aveugle	Nous visons à tester l'efficacité et l'innocuité du Rivaroxaban oral pour la prévention de la thrombo-embolie veineuse après une arthroplastie totale du genou en le comparant à l'Enoxaparine.	[84]
EINSTEIN-DVT	Ouvert	Comparé l'efficacité et l'innocuité du Rivaroxaban à un traitement standard composé d'Enoxaparine et un antagoniste de la vitamine K chez des patients atteints de DVT aigue symptomatique.	[85]
EINSTEIN- PE	Ouvert	Cette étude vise a étudié sur l'efficacité et la tolérance du Rivaroxaban par rapport au traitement standard composé d'Enoxaparine et d'un antagoniste de la vitamine K chez des patients présentant une embolie pulmonaire symptomatique aigues avec ou sans thrombose veineuse profond.	[86]
Magellan	Double aveugle	Le but de cette étude est évalué l'efficacité et l'innocuité du Rivaroxaban oral administré pendant une période prolongée par rapport à l'Enoxaparine sous cutanée administrée pendant une période standard suivie d'un placebo pour une thromboprophylaxie chez des patients hospitalisés.	[87]
ATLAS 2	Double aveugle	Dans cette étude on étudie l'amélioration des atteints cardiovasculaire syndrome coronarien aigue récent avec l'inhibition de facteur Xa associé au Rivaroxaban à faible dose par rapport à un placebo.	[88]

<b>Apixaban</b>			
<b>ARISTOTLE</b>	Double aveugle	C'est une étude dont le but de démontrer l'efficacité de l'Apixaban par rapport à AVK dans les AVC.	[89]
<b>ADOPT</b>	Double aveugle	Cette étude a pour but de comparer la prophylaxie prolongée avec l'Apixaban par rapport à l'Enoxaparine courte durée.	[90]
<b>ADVANCE 1</b>	Double aveugle	Cette étude vise à étudier l'efficacité de l'Apixaban dans la thromboprophylaxie en comparant avec l'Enoxaparine.	[91]
<b>ADVANCE 2</b>	Double aveugle	Cette étude vise à étudier l'efficacité de l'Apixaban dans la thromboprophylaxie en comparant avec l'Enoxaparine.	[92]
<b>ADVANCE 3</b>	Double aveugle	Cette étude vise à étudier l'efficacité de Apixaban dans la thromboprophylaxie en comparant avec l'Enoxaparine.	[93]
<b>AVERROES</b>	Double aveugle	Cette étude vise à étudier l'efficacité de l'Apixaban pour la prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire en comparant avec un placebo.	[94]
<b>APPRAISE 2</b>	Double aveugle	Cette étude vise à étudier la réduction de risque récidive ischémique avec l'Apixaban associé à un antiagrégant plaquettaire après un syndrome coronarien aigue par rapport à un placebo.	[95]

## V.2.Les études cliniques de phase II :

Les essais de phase II ont pour objectif de déterminer la posologie optimale du NACO en terme d'efficacité et de tolérance sur une population limitée et homogène.

\*Les critères d'inclusion des patients étaient similaires pour tous ces études :

- âgés de plus de 18 ans.
- pesaient au moins 40 kg.
- plus la maladie étudiée dans chaque essai.

Pour l'étude **ATLAS ET REDEEM** en plus les critères qui sont déjà cités :

- Les participants devaient avoir au moins un facteur de risque de complications cardiovasculaires ultérieures.
  - 65 ans ou plus, diabète sucré sous traitement.
  - Antécédents d'infarctus de myocarde, bloc de branche gauche, insuffisance cardiaque.
  - Congestive nécessitant un traitement ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche, 40%, artériel périphérique maladie, insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine (ClCr)  $\geq$  30–60 ml / min].

\* Les critères d'exclusion sont aussi similaires dans toutes les études :

- Toute trouble de coagulation constitutionnelle ou acquise.
- Subi une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme au cours des 3 derniers mois.
- Avait une maladie cardiovasculaire au cours des 6 derniers mois.
- Toute histoire d'AVC hémorragique ; intracrânienne ou intraoculaire hémorragie ou attaques ischémiques cérébrales.
- Antécédents connus de TVP.
- Saignement gastro-intestinal ou pulmonaire au cours de la dernière année.
- Maladie hépatique connue ; maladie rénale connue.

- Utilisation d'anticoagulants à long terme, antiagrégants plaquettaires ou fibrinolytiques dans les 7 jours précédant la PTH (également contre-indiqué pendant la période de prophylaxie).
- Allergie connu aux produits de contraste radio-opaques.
- Thrombocytopénie connu ou maladie maligne active.
- Anti-H2 ou traitement par inhibiteur de pompe proton ; traitement cytostatique en cours ou traitement avec un médicament expérimental au cours du mois dernier.
- Amputations de jambe, de l'alcool connu ou toxicomanie et femmes en âge de procréer.

✦ **Les critères des jugements :**

**- Les critères d'efficacité :**

- Évaluation locale de la TVP mesurée par vénographie.
- Concentrations D-dimer spécifiquement pour l'étude **REDEEM**.
- pour les études **ATLAS** ; **REDEEM** et **APPAIRAISE** ; ont ces critères spécifiques :

Le composite mort d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC ischémique.

**Les critères de sécurité :**

- les événements hémorragiques.

**\*Dabigatran :**

**Tableau 11 :** les études de phase II après une chirurgie orthopédique pour le Dabigatran.

	<b>BISTRO I</b>	<b>BISTRO II</b>
	PTH ET PTG	
<b>Nombre des patients</b>	314(PTH ET PTG)	2093(PTH OU PTG)
<b>La méthode</b>	Le Dabigatran a été administré sous forme de comprimés à des doses de 12,5 ; 25 ;50 ; 100 ; 150 ; 200 et 300 mg deux fois par jour ou 150 et 300 mg une fois par jour pendant 6 à 10 jours.	Comparant le Dabigatran, débuté en postopératoire, à différentes doses (100 à 300 mg/j) et l'Enoxaparine (40 mg/j selon le schéma européen) pendant 6 à 10 jours.
<b>Critère principale d'efficacité</b>	Le taux global de TVP était de 12,4 % (28/225 patients); Les patients recevant la dose de 12,5 mg deux fois par jour ont taux de TVP totale et proximale les plus élevés (20,8 % et 12,5 %,respectivement). Les taux totaux de TVP les plus bas se sont produits avec le dose 300 mg une fois et deux fois par jour doses (6,1 et 0 %). -Pas de relation dose-réponse a été observée. -Aucun événement d'EP ou décès n'est survenu au cours de l'une ou l'autre période.	Comparé à l'Enoxaparine, la TEV était significativement plus faible chez les patients recevant 150 mg deux fois par jour [odds ratio (OR) 0,65, P = 0,04], 300 mg une fois par jour (OR 0,61, P = 0,02) et 225 mg deux fois par jour (OR 0,47, P = 0,0007).
<b>Critère principale de sécurité</b>	-Une faible relation dose-réponse a été observée pour l'incidence d'événements hémorragiques nécessitant une transfusion sanguine. - Une forte relation dose-réponse survenu entre des événements hémorragiques mineurs et une augmentation dose de DABIGATRAN.	Par rapport à l'Enoxaparine, les saignements majeurs étaient significativement plus faible avec 50 mg deux fois par jour (0,3% contre 2,0%,P = 0,047) mais élevé avec des doses plus élevées, atteignant presque signification statistique avec la dose de 300 mg une fois par jour (4,7%,P = 0,051).

\* BISTRO I : Il ressort que le Dabigatran était efficace sur le TVP (6,1%) et avec un risque hémorragique mineur proportionnelle à l'augmentation de dose mais avec un faible risque des événements hémorragiques nécessitant une transfusion sanguine.

\*BISTRO II : comparé à l'Enoxaparine, la TEV était significativement plus faible chez les patients recevant le Dabigatran : ( $p=0,04$  ;  $p=0,0007$  ;  $p=0,02$ ) pour les doses (150mg ;225mg ;300mgx1/j) respectivement et même chose pour l'incidence de saignement majeur significativement plus faible avec 150 mg deux fois par jour( $p=0,047$ ) mais élevé avec des doses plus élevées, atteignant presque signification statistique avec la dose de 300 mg une fois par jour( $p=0,051$ ).

**TABLEAU 12** : les études de phase après un syndrome coronaire pour le Dabigatran.

<b>REDEEM ACS</b>	
<b>Nombre des patients</b>	1861
<b>La méthode</b>	Un traitement biquotidien avec Dabigatran 50 mg (n =369), 75 mg (n = 368), 110 mg (n =406), 150 mg (n = 347) ou un placebo (n =371). 92% des patient avec un traitement antiplaquettaire.
<b>Critère principale d'efficacité</b>	Des concentrations D-dimer ont été réduites dans tous les groupes Dabigatran par une moyenne de 37 et 45% aux semaines 1 et 4, respectivement ( $p < 0,001$ ). 14 patients (3,8%) sont morts, avaient un infarctus de myocarde ou accident vasculaire cérébral dans le groupe placebo par rapport à 17 (4,6%) dans 50 mg, 18 (4,9%) en 75 mg, 12 (3,0%) en110 mg, et 12 (3,5%) dans les groupes Dabigatran de 150 mg.
<b>Critère principale de sécurité</b>	Il y avait 96 événements de résultat principal et, comparé Avec placebo, une augmentation dose-dépendante avec le Dabigatran, le rapport de danger (HR) 1.77 (intervalles de confiance de 95% de 0,70, 4.50) pour 50 mg ; HR 2.17 (0,88, 5.31) pour 75 mg; HR 3.92 (1.72, 8.95) pendant 110 mg; et HR 4.27 (1.86, 9.81) pour 150 mg. $P < 0.001$ pour les hémorragies mineures.

\* RE-DEEM : Après un syndrome coronarien aigu le Dabigatran réduite de manière significative les concentrations D-dimer ont été réduites dans tous les groupes Dabigatran par une moyenne de 37 et 45% aux semaines 1 et 4, respectivement ( $p < 0,001$ ). Et peut avoir le potentiel de réduire les événements cardiovasculaires lorsqu'il est ajouté à un double traitement antiplaquettaire aux doses de 110 à 150 mg deux fois par jour Avec une incidence des événements hémorragiques était faible (96 événements de hémorragiques majeurs et  $p < 0,001$  pour l'hémorragie mineur, une augmentation dose-dépendante avec le Dabigatran).

**Tableau 13** : les études de phase II chez les patients avec FA pour le Dabigatran.

<b>PETRO</b>	
<b>Nombre des patients</b>	502 FA
<b>La méthode</b>	Trois doses de Dabigatran (50, 150 et 300 mg deux fois tous les jours) ont été combinés de manière factorielle 3 _ 3 sans aspirine ou aspirine à 81 ou 325 mg une fois par jour. - Les patients reçu de la Warfarine seule (rapport normalisé international [INR] de 2 à 3) dans le groupe de comparaison.
<b>Critère principale d'efficacité</b>	Les événements thromboemboliques ont été limités à la dose de 50 mg de Dabigatran (2 sur 107, 2%).
<b>Critère principale de sécurité</b>	-Les hémorragies majeures ont été limitées au groupe traité par 300 mg de Dabigatran plus aspirine (4 sur 64), et l'incidence était significative par rapport à 300 mg de Dabigatran seul (0 sur 105, p <0,02). - La fréquence des saignements dans le groupe traité avec 50 mg de Dabigatran deux fois par jour était significativement Inférieur à celui du groupe Warfarine : 7 sur 107 vs 12 sur 70 (p 0,044). - Les événements hémorragiques totaux étaient plus fréquents chez les patients à 300 mg (39 sur 169, 23%) et Groupes de Dabigatran à 150 mg (30 sur 169, 18%) par rapport aux groupes de 50 mg (7 sur 107, 7%; p= 0,0002 et p= 0,01, respectivement) lorsque ces doses comparé entre eux.

\*- l'étude PETRO :

Les événements thromboemboliques ont été limités à la dose de 50 mg groupes de dose de Dabigatran et Les événements hémorragiques totaux étaient plus fréquents chez les patients à 300 mg p <0,02 et groupes de Dabigatran à 150 mg par rapport aux groupes de 50 mg p= 0,0002 et p= 0,01, respectivement. Après cette étude, 2 posologies ont été sélectionnées pour être évaluées en phase III au cours de l'étude RE-LY.

**\*-Rivaroxaban :**

**Tableau 14 :** Les principales études de phase II pour le Rivaroxaban.

<b>ATLAS (ACS)</b>	
<b>Nombre des patients</b>	3491
<b>La méthode</b>	Comparant le Rivaroxaban à un placebo tous les patients recevant par ailleurs une association d'Aspirine et de Clopidogrel.
<b>Critère Principale d'efficacité</b>	Critère d'évaluation principal de l'efficacité (décès, infarctus de myocarde Infarctus, accident vasculaire cérébral les taux du critère principal d'efficacité étaient de 5,6% (126/2331) pour le Rivaroxaban versus 7,0% (79/1160) pour le placebo (HR 0,79, IC à 95 % 0,60-1,05,p=0.10.
<b>Critère Principale de sécurité</b>	Le risque d'hémorragie cliniquement significative avec le Rivaroxaban par rapport au placebo a augmenté de dose dépendante (hazard ratios [HRs] 2.21 [95% CI 1.25-3.91] for 5 mg, 3.35 [2.31-4.87] for 10 mg, 3.60 [2.32-5.58] for 15 mg, and 5.06 [3.45-7.42] for 20 mg doses ; p<0.0001).

*\*Après un syndrome coronarien aigu :* Le Rivaroxaban a réduit le décès de l'infarctus du myocarde ou de l'AVC par rapport au placebo p=0.01mais augmenter le risque de saignement p<0.0001.

**\*Apixaban :**

**Tableau 15 :** Les principales études de phase II après une chirurgie orthopédique pour l'Apixaban.

<b>BOTTICELLI PTH ou PTG</b>	
<b>Nombre des patients</b>	520
<b>La méthode</b>	Reçoivent d'Apixaban 5mg /2j ; 10mg/2j ou 20mg /j ou d'héparine de bas poids moléculaire suivie d'antagoniste K.
<b>Critère Principale d'efficacité</b>	Critère d'évaluation principal de l'efficacité était 17 des 358 patients traités par Apixaban [4.7%, 95% confidence interval (CI) 2.8-7.5%] et chez 5 des 188 patients traités par LMWH/VKA- (4.2%, 95% CI 1.4-9.6%).
<b>Critère Principale de sécurité</b>	Chez 28 (7.3%) des 385 patients traités par l'Apixaban et chez 10 (7.9%) des 126 patients traités par LMWH/VKA.

\*-Botticelli : a comparé 3 doses d'Apixaban à un traitement standard par HBPM/AVK : la TEV était significativement faible chez les patients recevant l'Apixaban 2,5 mg et 10mg (P = 0.21, P = 0.07 respectivement).

**Tableau 16** : Les principales études de phase II après un syndrome coronaire pour l'Apixaban.

<b>APPRAISSE ACS</b>	
<b>Nombre des patients</b>	1 715
<b>La méthode</b>	Comparant l'Apixaban avec 4 dose : 2 ;5 mg/2J . 10 mg /j. 10mg/2j ou 20mg /J avec placebo.
<b>Critère Principale d'efficacité</b>	-Apixaban 2.5 mg b.i.d : HR 0.73 95% CI (0.44–1.19 P = 0.21). - Apixaban 10 mg toujours : HR 0.61 95% CI (0.35–1.04 ; P = 0.07).
<b>Critère Principale de sécurité</b>	-2.5 mg b.i.d. HR 1.78; 95% CI (0.91–3.48 P = 0.09). - 10 mg toujours HR 2.45; 95% CI (1.31–4.61 ; P = 0.005).

\*- *APPRAISE* : L'Apixaban aux posologies (2,5 mg/2J ; 10 mg /j avec p=0,21 et p=0,07 respectivement) présente un taux inférieur des événements ischémiques par rapport au placebo et 10mg/2j ou 20mg /J avec p=0,09 ; p=0,005( pour les évènements hémorragiques).

### **V.3.les études cliniques de phase III :**

Il s'agit d'essais comparatifs au cours desquels les NACO en développement est comparé à un traitement efficace déjà commercialisé ou, dans certains cas, à un placebo.

**Dans cette phase on a classé les études selon la maladie.**

#### **V.3.1. Études cliniques en chirurgie orthopédique :**

-Les critères d'inclusion des patients étaient similaires pour ces études :

- Patients +18 ans et > 40 kg.
- Les patients devaient subir arthroplastie totale élective de la hanche (RECORD 1 ET 2)
- Les patients devant subir une arthroplastie totale du genou (RECORD 3 ET 4, REMODEL REMOBILIZE, RE-NOVATE).

-Les critères d'exclusion des patients étaient similaires pour tous ces études :

- Qui étaient enceintes ou allaitantes.
- Avaient des saignements actifs un risque élevé de saignements.
- Avaient une contre-indication à la prophylaxie par l'Enoxaparine ou une affection pouvant nécessiter une dose ajustée d'Enoxaparine.
- Des maladies hépatiques.
- Une insuffisance rénale sévère.
- L'utilisation d'inhibiteurs de protéase pour le traitement l'infection par le virus de l'immunodéficience ou une compression pneumatique.
- Hypertension non contrôlée ou infarctus du myocarde au cours des 3 derniers mois.

**-Les critères de jugement :**

-Le critère d'efficacité principal : TEV totale et toutes causes de la mortalité au cours du traitement.

-Le critère de sécurité principal : des saignements majeurs.

**\*Dabigatran :**

**Tableau 17 :** Les principales études de phase III après une chirurgie orthopédique du genou pour le DABIGATRAN.

	<b>REMODEL</b>	<b>REMOBILIZE</b>
	<b>PTG</b>	
<b>Nombre des patients</b>	2183	3016
<b>La méthode</b>	Les patients ont reçu du DABIGATRAN oral 150 mg ou 220 mg une fois par jour, ou ENOXAPARINE (Sanofi-Aventis), 40 mg par voie sous-cutanée une fois par jour Pendant 6 à 10 jours.	Les patients éligibles ont été affectés à recevoir du Dabigatran par voie orale à 220 ou 150 mg une fois par jour, ou Enoxaparine, 30 mg SC deux fois par jour.  - Les 3 groupes ont reçu un actif et un traitement placebo.
<b>Critère Principale d'efficacité</b>	Le principal résultat d'efficacité s'est produite dans 37,7% (193 sur 512) du groupe Enoxaparine vs.36,4% (183 sur 503) du groupe Dabigatran à 220 mg (différence absolue - 1,3%; IC à 95%,7,3 à 4,6) et 40,5% (213 sur 526) du groupe 150 mg ( DR 2,8%; IC à 95%, 3,1 à 8,7).Les deux doses étaient non inférieures à l'Enoxaparine sur la base de critère de non-infériorité prédéfini.	(total VTE and death) occurred in 31.1% (188 of 604) of patients in the dabigatran 220-mg group, 33.7% (219/649) of the 150-mg group and 25.3% (163/643) of the enoxaparin group.  Les deux schémas posologiques de Dabigatran n'ont pas montré de non-infériorité à l'Enoxaparine, par rapport à l'Enoxaparine : For 220 mg, the risk difference was 5.8% (95% CI, 0.8- 10.8; P = .0234) and for 150 mg, the risk difference was 8.4% (95% CI, 3.4-13.3; P = 0.0009) .
<b>Critère Principale de sécurité</b>	- Il n'y avait pas de différence significative dans les événements hémorragiques entre l'une ou l'autre des doses de Dabigatran et Enoxaparine (P = 0,82 pour 220 mg et P = 1,0 pour 150 mg, respectivement).	- Les événements hémorragiques majeurs étaient peu fréquents et pas significativement différent entre les 3 groupes: 0.6% (5/857) for Dabigatran 220 mg, 0.6% (5/871) for Dabigatran 150 mg, and 1.4% (12/868) for Enoxaparin, et aucune maladie hépatique liée au médicament n'a été reconnue.

- l'étude RE-MODEL, comparant le Dabigatran 150 mg/j, le Dabigatran 220 mg/j et l'Enoxaparine 40 mg/j montre que Les deux doses étaient non inférieures à l'Enoxaparine selon le critère d'efficacité prédéfini avec un risque hémorragique similaire P = 0,82 pour 220 mg et P = 1,0 pour 150 mg, respectivement.

- l'étude RE-MOBILIZE, comparant le Dabigatran 150 mg/j, le Dabigatran 220 mg/j et l'Enoxaparine 30 mg × 2/j n'a pas montré de non-infériorité à l'Enoxaparine dans la prévention de la MTEV (95% CI, 0.8- 10.8; P = .0234 pour 220 mg de Dabigatran et 95% CI, 3.4-13.3; P =0.0009 pour 150 mg de Dabigatran)après une PTG pour un risque hémorragique similaire.

**Tableau 18** : Les principales études de phase III après une chirurgie orthopédique de la hanche pour le DABIGATRAN.

	<b>RE-NOVATE I</b>	<b>RE-NOVATE II</b>
	<b>PTH</b>	
<b>Nombre des patients</b>	3613 patients, 3494 ont été randomisés.	1577
<b>La méthode</b>	Les patients ont reçu du Dabigatran oral une fois par jour à 220 mg ou 150 mg, ou à l'Enoxaparine 40 mg par voie sous-cutanée.  -Les patients ont reçu deux gélules le matin et une injection sous-cutanée le soir.	Les patients ont reçu soit du Dabigatran oral une fois par jour à 220 mg (2 gélules de 110 mg), soit de l'Enoxaparine à 40 mg par injection sous-cutanée, en association avec un placebo de l'autre médicament à l'étude (conception à double ventre).
<b>Critère d'efficacité</b>	Les résultats d'efficacité sont survenus chez 60 (6,7%) des 897 sujets du groupe Enoxaparine contre 53 (6,0%) des 880 patients dans le groupe Dabigatran 220 mg (différence absolue -0,7%, IC à 95% -2,9 à 1,6%) et 75 (8,6%) des 874 personnes dans le groupe 150 mg (1,9%, -0,6 à 4,4%). Les deux doses étaient donc non inférieures à l'Enoxaparine.	Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est survenu 7,7% du groupe Dabigatran versus 8,8% du groupe Enoxaparine, risque Correspondance à : différence (DR) -1,1% (IC à 95% -3,8 à 1,6%) ; p < 0,0001 pour le pré-specified marge de non-infériorité
<b>Critère de sécurité</b>	Il n'y avait pas différence significative des taux de saignements majeurs avec l'une ou l'autre des doses de Dabigatran par rapport à l'Enoxaparine (p = 0,44 pour 220 mg, p = 0,60 pour 150 mg).  La Fréquence des augmentations des concentrations enzymatiques du foie et des événements coronaires au cours de l'étude ne différait pas significativement entre les groupes.	Des saignements majeurs sont survenus dans 1,4% des groupes Dabigatran et 0,9% du groupe Enoxaparine (p = 0,40). L'incidence des événements indésirables, y compris des élévations des enzymes hépatiques et des événements, pendant le traitement était similaire entre les groupes .

\* **l'étude RE-NOVATE**, comparant le Dabigatran 150 mg/j, le Dabigatran 220 mg/j et l'Enoxaparine 40 mg/j; Les deux doses étaient non inférieures à l'Enoxaparine avec un risque hémorragique similaire (p = 0,44 pour 220 mg, p = 0,60 pour 150 mg).

\* l'étude RE-NOVATE II, étude confirmatoire et comparant le Dabigatran 220 mg/j et l'Enoxaparine 40 mg/j (p <0,0001 pour le critère d'efficacité principale et p = 0,40 pour les saignements majeurs).

**\*Rivaroxaban :**

**Tableau 19 :** Les principales études de phase III après une chirurgie orthopédique de la hanche pour le RIVAROXABAN.

	<b>RECORD 1</b>	<b>RECORD 2</b>
	<b>PTH</b>	
<b>Nombre des patients</b>	4591	2509
<b>La méthode</b>	<p>Les patients reçoivent soit :</p> <p>* Rivaroxaban oral une fois par jour en comprimé de 10mg (XERELTO) qui a été débuté 6 à 8 heures après la fermeture de la plaie.</p> <p>*l'Enoxaparine 40 mg administré par injection sous cutanée (Levenox) qui a été initiée 12heures avant la chirurgie et reprise 6 à 8 heures après la fermeture de la plaie.</p>	<p>Les patients reçoivent soit :</p> <p>- 10 mg/j de Rivaroxaban par voie orale durant 31 à 39 jours (avec une injection/j de placebo durant 10 à 14 jours), n = 1 252 ; Le Rivaroxaban a commencé 6 à 8 h après la fermeture de la plaie et le placebo à partir 12 h avant la chirurgie</p> <p>- 40 mg/j d'Enoxaparine par voie sous-cutanée durant 10 à 14 jours (avec un comprimé/j de placebo durant 31 à 39 jours ; n = 1 257). L'Enoxaparine a été initiée 12h avant la chirurgie et reprise 6 à 8 h après la fermeture de la plaie et le placebo à partir de 6 à 8 h.</p>
<b>Critère d'efficacité</b>	<p>Critère d'évaluation principal de l'efficacité était : 18 des 1595 patients (1.1%) dans le groupe Rivaroxaban VS 58 des 1558 patients (3.7%) dans le groupe d'Enoxaparine (absolute risk reduction, 2.6% ; 95% confidence interval [CI], 1.5 to 3.7; P&lt;0.001) une thromboembolie veineuse majeure est survenue chez 4 des 1686 patients (0.2%) dans le groupe de Rivaroxaban et chez 33 des 1678 patients (2.0%) dans le groupe d'Enoxaparine (absolute risk reduction, 1.7%; 95% CI, 1.0 to 2.5; P&lt;0.001).</p>	<p>Le critère primaire d'efficacité a été observé chez 17 (2,0 %) patients du groupe Rivaroxaban et 81 (9,3 %) patients du groupe Enoxaparine (réduction de risque absolu = 7,3 % ; IC<sub>95</sub> % : 5,2 – 9,4 ; p &lt; 0,0001).</p>
<b>Critère de sécurité</b>	<p>Des saignements majeurs sont survenus chez 6 des 2209 patients (0.3%) avec le Rivaroxaban et chez 2 des 2224 patients (0.1%) avec l'Enoxaparine (P = 0.18).</p>	<p>L'incidence de l'ensemble des saignements : 81 événements (6,6 %) dans le groupe Rivaroxaban et 68 (5,5 %) dans le groupe Enoxaparine p = 0,25.</p>

\*Le Rivaroxaban 10 mg/j pendant 35 jours est plus efficace que l'Enoxaparine 40 mg/j pendant 35 jours ou 12 jours pour la prévention des ETE veineux après un PTH (p <0.05) avec un risque hémorragique non significative (p supérieur 0.05...).

**Tableau 20** : Les principales études de phase III après une chirurgie orthopédique du genou pour le RIVAROXABAN.

	<b>RECORD3</b>	<b>RECORD4</b>
	<b>PTG</b>	
<b>Nombre des patients</b>	2531	3418
<b>La méthode</b>	Les patients reçoivent soit : - du Rivaroxaban orale 10mg une fois par jour en commençant 6 à 8 heures après la chirurgie.  - de l'Enoxaparine sous cutanée 40mg une fois par jour en commençant 12 heures avant la chirurgie.	Les patients reçoivent soit :  - 10mg de Rivaroxaban oral une fois par jour en commençant 6 à 8 heures après la chirurgie.  - 30mg d'Enoxaparine sous cutanée toutes les 12 heures en commençant 12 à 24 heures après la chirurgie.
<b>Critère d'efficacité</b>	Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est survenu chez 79 des 824 patients (9.6%) ayant reçu du Rivaroxaban et chez 166 des 878 (18.9%) ayant reçu de l'Enoxaparine (absolute risk reduction, 9.2% ; 95% confidence interval [CI], 5.9 to 12.4; P<0.001). Une thromboembolie veineuse majeure est survenue chez 9 des 908 patients (1.0%) ayant reçu du Rivaroxaban et de 24 des 925 (2.6%) par de l'Enoxaparin (absolute risk reduction, 1.6% ; 95% CI, 0.4 to 2.8; P = 0.01).	Est survenu chez 67 (6,9%) des 965 patients ayant reçu du Rivaroxaban et chez 97 (10,1%) des 959 patients qui ont reçu de l'Enoxaparine absolute risk reduction 3.19%, 95% CI 0.71-5.67 ; p=0.0118.
<b>Critère de sécurité</b>	Des saignements majeurs sont survenus chez 0.6% des patients du groupe Rivaroxaban et 0.5% des patients du groupe Enoxaparine	Dix (0.7%) des 1526 patients ayant reçu du Rivaroxaban et quatre (0.3%) des 1508 patients recevant de l'Enoxaparine présentaient des saignements majeurs(p=0.1096).

\*Le Rivaroxaban 10 mg/j pendant 14 jours est plus efficace que l'Enoxaparine 30 mg/j pendant 14 jours ou 12 jours pour la prévention des ETE veineux après un PTG (p<0.05) et pour le survenu de saignement majeur est non significative supérieur 0.05.

**\*Apixaban :**

**Tableau 21 :** Les principales études de phase III après une chirurgie orthopédique pour l'APIXABAN.

	<b>ADVANCE 1</b>	<b>ADVANCE 2</b>	<b>ADVANCE 3</b>
<b>Nombre des patients</b>	3195	3 057	5 407
<b>La méthode</b>	Comparant l'Apixaban 2,5 mg × 2/j et l'Enoxaparine 30 mg × 2/j pendant 14 jours.	Comparant l'Apixaban 2,5 mg × 2/j et l'Enoxaparine 40 mg/j pendant 14 jours.	Comparant l'Apixaban 2,5 mg × 2/j et l'Enoxaparine 40 mg/j.
<b>Critère d'efficacité</b>	Etait de 9.0% avec l'Apixaban par rapport à 8.8% l'Enoxaparine (relative risk, 1.02; 95% confidence interval, 0.78 to 1.32).	Une diminution significative des ETEV a été observée dans le groupe Apixaban comparé au groupe Enoxaparine : 15,1% versus 24,4 % réduction du risque relatif :0,62. IC95% : 0,51-0,74 et P<0,001.	Est survenu chez 27 Patients du groupe de l'Apixaban (1.4%) et chez 74 patients dans le groupe d'Enoxaparine (3.9%) (relative risk with Apixaban, 0.36; 95% confidence interval [CI], 0.22 to 0.54; P<0.001 for both non inferiority and superiority; absolute risk reduction, 2.5 percentage points; 95% CI, 1.5 to 3.5).
<b>Critère de sécurité</b>	Etait 2.9% avec l'Apixaban et à 4.3% avec l'Enoxaparine (P=0.03).	Des saignements majeurs avec l'Apixaban 3.5% versus L'Enoxaparin 4.8% (P = 0.09).	Est survenu chez 129 patients des 2673 patients affectés à l'Apixaban (4.8%) et 134 sur 2659 affectés à l'Enoxaparine (5.0%) (absolute difference in risk, -0.2 pourcentage points ; 95% CI, -1.4 to 1.0).

Trois études de phase III ont été réalisées dans ce sens :

l'étude ADVANCE 1, comparant l'Apixaban 2,5 mg × 2/j et l'Enoxaparine 30 mg × 2/j pendant 14 jours le résultat d'efficacité était de 9.0% avec l'Apixaban par rapport à 8.8% l'Enoxaparine et le résultat de sécurité était 2,9% avec l'Apixaban et à 4.3% avec l'Enoxaparine.

l'étude ADVANCE 2, comparant l'Apixaban 2,5 mg × 2/j et l'Enoxaparine 40 mg/j pendant 14 jours. P<0.001 pour la MTEV et p=0,09 pour les saignements majeurs.

l'étude ADVANCE 3, comparant l'Apixaban 2,5 mg × 2/j et l'Enoxaparine 40 mg/j pendant 35 jours ; le résultat d'efficacité de (1.4%) avec l'Apixaban et (3.9%) avec d'Enoxaparine et l'évènement hémorragique est survenu chez 129 patients à l'Apixaban (4.8%) et 134 à l'Enoxaparine (5.0%).

Les résultats ont montré une réduction significative du risque d'ETE veineux p<0,05, symptomatiques ou non, sans majoration du risque hémorragique dans la PTG à l'Apixaban 2,5 mg × 2/j.

### **V.3.2. Études cliniques du traitement de la maladie**

#### **thromboembolique veineuse :**

- Les critères d'inclusion des patients étaient similaires pour les études de MTEV :
- Les patients âgés de 18 ans ou plus qui présentaient une thrombose veineuse profonde, symptomatique ou une embolie pulmonaire ou les deux au même temps.
- Les critères d'exclusion des patients étaient similaires pour tous ces études :
  - Une maladie cardiovasculaire instable récente, un risque élevé d'hémorragie.
  - Une maladie hépatique avec un taux d'aminotransférase deux fois supérieur au niveau local.
  - Une contre-indication à l'héparine ou au produit de contraste radiographique.
  - Une grossesse ou un risque de devenir enceinte, ou un besoin prolongé a traitement antiplaquettaire à terme ( $\leq 100$  mg d'acide acétylsalicylique par jour était acceptable).
  - L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissant du cytochrome p450 3A4 ou des indicateurs (EINSTEIN).
  - Une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml Par minute.
  - S'ils avaient été traités par thrombectomie.
  - S'ils avaient reçu plus d'une dose unique d'un antagoniste de la vitamine K avant la randomisation.

## **- LES CRITERES DE JUGEMENTS :**

- **Critère d'efficacité** : Les récurrences de la thrombo-embolie veineuse.
- **Critère de sécurité** : des saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs.

### **\*Dabigatran :**

**Tableau 22** : Les principales études de phase III du traitement de la maladie thromboembolique veineuse pour le Dabigatran.

<b>RECOVER</b>	
<b>Nombre des patients</b>	2 539
<b>La méthode</b>	Nous avons comparé 6 mois de traitement par Dabigatran, à une dose fixe de 150 mg deux fois par jour, avec un traitement par Warfarine ajusté à la INR 2,0-3 , après une anticoagulation parentérale initiale.
<b>Critère d'efficacité</b>	- La différence de risque était de 0,4 point de pourcentage (intervalle de confiance [IC] à 95%, -0,8 à 1,5 ; rapport de risque, 1,10 ; IC à 95%, 0,65 à 1,84).  - Par rapport à la Warfarine, le Dabigatran était non inférieur (p <0,001).
<b>Critère de sécurité</b>	Au total, 20 patients du groupe Dabigatran (1,6%) et 24 patients du groupe Warfarine (1,9%) ont eu des épisodes hémorragiques majeurs (hasard ratio, 0,82 ; IC à 95%, 0,45 à 1,48).  - Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitement dans la fréquence des événements indésirables à l'exception de la dyspepsie (2,9% dans le groupe Dabigatran vs 0,6% dans le groupe Warfarine, p <0,001).

- le traitement de la phase aiguë de la MTEV (pendant les 6 premiers mois) avec l'étude RECOVER en double aveugle Dabigatran versus parentéral/AVK, le Dabigatran était non inférieur (p <0,001).

**Tableau 23** : Les principales études de phase III de la prévention secondaire au-delà de 6 mois de traitement la maladie thromboembolique veineuse pour le Dabigatran.

	<b>RE-MEDY</b>	<b>RE-SONATE</b>
	2 866	1353
<b>La méthode</b>	Nous avons comparé le Dabigatran à une dose de 150 mg deux fois par jour à la Warfarine.	Nous avons comparé le Dabigatran à une dose de 150 mg deux fois par jour à un placebo .
<b>Critère d'efficacité</b>	Une thrombo-embolie veineuse récurrente est survenue chez 26 des 1430 patients du groupe Dabigatran (1,8%) et 18 des 1426 patients du groupe Warfarine (1,3%) (Hasard ratio avec Dabigatran, 1,44 ; intervalle de confiance à 95% [CI], 0,78 à 2,64 ; P = 0,01 pour la non-infériorité).	- Dans l'étude contrôle placebo, une thrombo-embolie veineuse récurrente est survenue chez 3 des 681 patients du groupe Dabigatran (0,4%) et 37 des 662 patients du groupe placebo (5,6%) (Hasard ratio, 0,08 ; IC à 95%, 0,02 à 0,25 ; P <0,001).
<b>Critère de sécurité</b>	- Les saignements majeurs ou cliniquement significatifs étaient moins fréquents avec le Dabigatran (risque relatif, 0,54 ; IC à 95%, 0,41 à 0,71).  - Des syndromes coronariens aigus sont survenus chez 13 patients du groupe Dabigatran (0,9%) et 3 patients du groupe Warfarine (0,2%) (p = 0,02).	- Des saignements majeurs sont survenus chez 2 patients du groupe Dabigatran (0,3%) et 0 patient dans le groupe placebo.  -Des saignements majeurs ou cliniquement significatifs sont survenus chez 36 patients du groupe Dabigatran (5,3%) et 12 patients du groupe placebo (1,8%) (Hazard ratio, 2,92 ; IC à 95%, 1,52 à 5,60).

-la prévention secondaire au-delà de 6 mois de traitement avec l'étude RE-MEDY en double aveugle, comparant Dabigatran et AVK (P = 0,01 pour la non-infériorité avec des saignements majeurs ou cliniquement significatifs moins fréquents pour le Dabigatran (HR=0,54),et l'étude RE-SONATE en double aveugle comparant Dabigatran et placebo (P <0,001 pour la thrombo-embolie veineuse récurrente avec des saignements majeurs ou cliniquement significatifs plus élevés pour le Dabigatran (5,3%) que le placebo (1,8%) .

**\*Rivaroxaban :**

**Tableau 24 :** Le principale étude de phase III du traitement de la maladie thromboembolique veineuse profond sans EP pour le Rivaroxaban.

<b>EINSTEIN-DVT</b>	
<b>Nombre des patients</b>	3449
<b>La méthode</b>	Le Rivaroxaban oral seul (15mg deux fois par jour pendant 3 semaines ; suivi de 20mg une fois par jour) avec l'Enoxaparine sous cutanée suivie d'un antagoniste de la vitamine K (Warfine ou Acénocoum-arol).
<b>Critère d'efficacité</b>	Critère d'évaluation principal de l'efficacité était : 36 évènements [2.1%] avec le Rivaroxaban , contre 51 évènements avec un antagoniste de l'Enoxaparine –vit k [3.0%]; hazard ratio, 0.68; 95% confidence interval [CI], 0.44 to 1.04; P<0.001).
<b>Critère de sécurité</b>	Le principal résultat de sécurité est produit dans 8.1% des patients de chaque groupe(P=0.11).

-l'étude EINSTEIN-DVT pour le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) proximales sans embolie pulmonaire (EP) symptomatique associée, comparant Rivaroxaban et parentéral/AVK, le Rivaroxaban est non inférieure à la warfarine (P<0.001) avec une différence non significative pour les évènements hémorragiques p=0,01 ).

**Tableau 25 :** Le principale étude de phase III du traitement de la maladie thromboembolique veineuse profond avec ou sans EP pour le Rivaroxaban.

<b>EINSTEIN-PE</b>	
<b>Nombre des patients</b>	4832
<b>La méthode</b>	Nous avons comparé le Rivaroxaban (15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines suivi de 20mg une fois par jour) avec un standard par l'Enoxaparine suivi d'un antagoniste de la vitamine K à dose ajustée pendant 3 ou 6 ou 12 mois.
<b>Critère d'efficacité</b>	Le Rivaroxaban était non inférieur au traitement standard (noninferiority margin, 2.0; P=0.003) pour le critère principal de l'efficacité avec 50 événements dans le groupe Rivaroxaban (2.1%) versus 44 événements dans le groupe traitement standard (1.8%) (hazard ratio, 1.12; 95% confidence interval [CI], 0.75 to 1.68).
<b>Critère de sécurité</b>	Est produit chez 10.3% des patients du groupe Rivaroxaban et 11.4% de ceux du groupe traitement standard (hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.76 to 1.07; P=0.23). Des saignements majeurs ont été observés chez 26 patients (1.1%) dans le groupe Rivaroxaban et 52 patients (2.2%) dans le groupe traitement standard (hazard ratio, 0.49; 95% CI, 0.31 to 0.79; P = 0.003).

-l'étude EINSTEIN-PE en ouvert pour le traitement de l'EP avec ou sans TVP associée comparant Rivaroxaban et parentéral/AVK ; ( P < 0,5 pour le survenu des événements hémorragiques et P < 0,5 pour le principale résultat d'efficacité)

**► Ces données montrent un rapport bénéfice/risque favorable au Rivaroxaban.**

### **V.3.3 Les études cliniques du traitement de la fibrillation atriale :**

*-Les critères d'inclusion des patients étaient similaires pour ces études :*

- Nous avons recruté des patients atteints de fibrillation non valvulaire ; comme documenté par électrocardiogramme.
- Hypertension suivi par traitement médical, diabète sucré (type 1 ou 2).
- Insuffisance cardiaque symptomatique ou dysfonctionnement ventriculaire gauche (éjection fraction 40%).
- Accident vasculaire cérébral antérieur ou ischémique attaque transitoire.
- L'âge de 75 ans.

*-Les critères d'exclusion des patients étaient similaires pour toutes ces études :*

- Trouble valvulaire sévère, accident vasculaire cérébral récent, risque accru d'hémorragie.
- Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml / min, ou une maladie hépatique active.
- L'étude a été approuvée par toutes les autorités de régulation et comités d'éthique.
- Tous les patients ont fourni un consentement éclairé écrit avant l'entrée à l'étude.

**-LES CRITERES DE JUGEMENT :**

- **Critère de jugement primaire d'efficacité :** AVC (diagnostic clinique sur signes > 24 heures) ou embolie systémique.
- **Critère primaire de sécurité :** hémorragie majeure ou non majeurs.

## **\*Dabigatran :**

**Tableau 26 :** Les principales études de phase III du traitement de la fibrillation atriale pour le Dabigatran.

<b>Dabigatran</b>	
<b>RE-LY</b>	
<b>Nombre des patients</b>	18 113
<b>La méthode</b>	Dans l'essai RE-LY, 18 113 patients sur 951 sites ont été assignés au hasard à 110 mg ou 150 mg de Dabigatran deux fois par jour par rapport à une dose de Warfarine ajustée à l'INR 2–3. -Le suivi médian était de 2 ans. Pour 18 024 patients sur 906 sites, le cTTR a été estimé en faisant la moyenne du TTR pour les patients traités par Warfarine.
<b>Critère Principale d'efficacité</b>	Dans la population totale, le taux du critère de jugement principal d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique a été réduit de 1, 71% par an (202/6022) sur la Warfarine, à 1, 54% par an (183/6015) sur 110 mg de Dabigatran (non-infériorité p <0, 001), à 1 ,11% par an (134/6076) sur 150 mg Dabigatran (supériorité p <0,001). -Les taux d'événements semblaient diminuer avec un cTTR plus élevé dans le groupe Warfarine.
<b>Critère Principale de sécurité</b>	le taux d'hémorragie majeure était 3 · 57% par an (421/6022) sur la Warfarine contre 2, 87% par an (342/6015) sur 110 mg de Dabigatran (supériorité p = 0,003) et 3,32% par an (399/6076) sur 150 mg Dabigatran (supériorité p = 0,31).

-Dans l'étude RE-LY : Pour l'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique la non-infériorité (p <0,001) pour 110 mg de Dabigatran, et la supériorité pour 150 mg Dabigatran (p <0, 001).

Le taux d'hémorragie majeure était 3, 57% pour la warfarine contre 2, 87% sur 110 mg de Dabigatran (supériorité p = 0, 003) et 3, 32% par an (399/6076) sur 150 mg Dabigatran (supériorité p = 0, 31).

**\*Rivaroxaban :**

**Tableau 27 :** Les principales études de phase III du traitement de la fibrillation atriale pour le Rivaroxaban.

<b>Rivaroxaban</b>	
<b>ROCKET-AF</b>	
<b>Nombre des patients</b>	14 264
<b>La méthode</b>	Les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire qui présentaient un risque accru d'accident vasculaire cérébral pour recevoir : * du Rivaroxaban (à une dose quotidienne de 20mg). * de Warfarine à dose ajustée.
<b>Critère d'efficacité</b>	Est survenu chez 188 patients du groupe Rivaroxaban (1.7% par an) et de 241 patients du groupe Warfarine (2.2% par an) hazard ratio in the Rivaroxaban group, 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.66 to 0.96; P<0.001 for noninferiority).
<b>Critère de sécurité</b>	Des saignements majeurs ou non majeurs cliniquement sont survenu chez 1475 patients du groupe Rivaroxaban (14.9% par an) et 1449 patients dans le groupe de Warfarine (14.5% par an) (hazard ratio, 1.03; 95% CI, 0.96 to 1.11; P=0.44) avec des réductions significatives de l'hémorragie intracrânienne (0.5% vs. 0.7%, P=0.02) et hémorragie mortelle (0.2% vs. 0.5%, P=0.003) dans le groupe de Rivaroxaban.

-le programme de développement du Rivaroxaban dans la prévention des accidents thromboemboliques systémiques en cas de FA ne comprenait que l'étude ROCKET qui comparait le Rivaroxaban 20 mg/j (15 mg/j si la clairance de la créatinine était comprise entre 30 et 49 ml/mn) et les AVK : P<0.001 pour la non infériorité par rapport au critère d'efficacité et P=0.44 pour les saignements majeurs).

**\*Apixaban :**

**Tableau 28 :** Les principales études de phase III du traitement de la fibrillation atriale pour l'Apixaban.

<b>Apixaban</b>		
	<b>ARISTOTLE</b>	<b>AVERROES</b>
<b>Nombre des patients</b>	18 201	5 599
<b>La méthode</b>	Nous avons comparé l'Apixaban à une dose de 5mg deux fois par jour avec Warfarine.	En double aveugle , soit 2 x 5 mg/j d'Apixaban, soit 81 à 324 mg d'Aspirine par jour ; dose de 2 x 2,5 mg/j d'Apixaban si ≥ 80 ans, ≤ 60 kg ou créatininémie ≥ 1,5 mg/dl (= 6%).
<b>Critère d'efficacité</b>	Etait de 1.27% par an dans le groupe Apixaban contre 1.60% dans le groupe de Warfarine (hazard ratio with Apixaban, 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.66 to 0.95; P<0.001 for noninferiority; P=0.01 for superiority).	51 d'événements (1.6% per year) sous Apixaban versus 111 (3.7% per year) sous Aspirine : HR 0,45 ; IC à 95% de 0,32 à 0,62 ; p<0,001.
<b>Critère de sécurité</b>	Le taux de saignement majeur était de 2.13% par an dans le groupe d'Apixaban contre 3.09% par an dans le groupe Warfarine (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.60 to 0.80; P<0.001) et le taux de décès toutes causes étaient de 3.52% et 3.94% respectivement (hazard ratio, 0.89; 95% CI, 0.80 to 0.99; P=0.047). Le taux d'AVC hémorragique était de 0.24% par an dans le groupe de l'Apixaban contre le groupe de Warfarine 0.47% par an (hazard ratio, 0.51; 95% CI, 0.35 to 0.75; P<0.001) et le taux ischémique incertain ou AVC était de 0.97% par an dans le groupe Apixaban et de 1.05% par an dans le groupe Warfarine hazard ratio, 0.92; 95% CI, 0.74 to 1.13; P=0.42) ; le taux de saignement majeur était de 2.13% par an dans le groupe Apixaban contre 3.09% par an dans le groupe Warfarine (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.60 to 0.80; P<0.001).	Les taux de mortalité étaient de 3.5% par an dans le groupe d'Apixaban et 4.4% par an dans le groupe d'Aspirine (hazard ratio, 0.79 ; 95% CI, 0.62 to 1.02 ; P=0.07).il y'a eu 44 cas d'hémorragie majeure (1.4% per year) dans le groupe d'Apixaban et 39 (1.2% per year) dans le groupe d'Aspirine (hazard ratio with Apixaban, 1.13; 95% CI, 0.74 to 1.75; P=0.57) ; il y'a eu 11 cas d'hémorragie intracrânienne avec Apixaban et 13 avec l'Aspirine. La risque d'une première hospitalisation pour cause cardiovasculaire était réduit avec l'Apixaban par rapport à l'Aspirine (12.6% per year vs. 15.9% per year, P<0.001).

-Le programme de développement de l'Apixaban dans la prévention des accidents thromboemboliques systémiques en cas de FA a inclus 2 études de phase III :

► l'étude ARISTOTLE, comparant l'Apixaban 5 mg × 2/j (2,5 mg × 2/j si la clairance de la créatinine était comprise entre 30 et 49 ml/mn, si le poids était inférieur à 60 kg ou si l'âge était supérieur à 80 ans) et les AVK (P<0.001 for noninferiority; P=0.01 for superiority par rapport au critère principale d'efficacité et P<0.001 pour l'AVC hémorragique et pour le saignement majeur).

► l'étude AVERROES, en double aveugle, comparant l'Apixaban (schéma posologique identique à celui de l'étude ARISTOTLE) et l'aspirine chez 5 599 patients ne pouvant recevoir un traitement par AVK (p<0,001 pour le critère principale d'efficacité et p=0,57 pour le critère primaire de sécurité).

#### **V.3.4. les études cliniques du Prévention de la MTEV en milieu médical :**

-Les critères d'inclusion des patients :

- Les patients avaient été hospitalisés pour une maladie aiguë spécifiée pendant moins de 72heures avant la randomisation.
- Avait une mobilité réduite.
- Agé de 40 ans ou plus.

#### **LES CRITERES DE JUGEMENTS :**

- **Le critère principal d'efficacité :** Décès lié à la thrombo-embolie ; embolie pulmonaire ; TVP.
- **Le critère de jugement principal de sécurité :** des saignements majeurs ou non majeurs.

**\*Rivaroxaban :**

**Tableau 29 :** Les principales études de phase III du Prévention de la MTEV en milieu médical pour le Rivaroxaban.

<b>Rivaroxaban</b>	
<b>Magellan</b>	
<b>Nombre des patients</b>	8428
<b>La méthode</b>	Les patients éligibles ont été randomisés pour recevoir : - de l'Enoxaparine sous cutanée 40mg une fois par jour pendant 10±4 jours -un placebo oral une fois par jour pendant 35±4 jours ou pour recevoir un placebo sous cutané une fois par jour pendant 10±4 jours -du Rivaroxaban oral 10mg une fois par jour pendant 35±4 jours.
<b>Critère d'efficacité</b>	Est survenu chez 78 des 2938 patients (2.7%) recevant du Rivaroxaban et 82 des 2993 patients (2.7%) recevant de l'Enoxaparine au 10 jour (relative risk with Rivaroxaban, 0.97; 95% confidence interval [CI], 0.71 to 1.31; P=0.003 for noninferiority) et de 31 patients (4.4%) ayant reçu du Rivaroxaban et 175 des 3057 patients (5.7%) ont reçu de l'Enoxaparine suivie d'un placebo au jour 35 (relative risk, 0.77; 95% CI, 0.62 to 0.96; P=0.02).
<b>Critère de sécurité</b>	Un évènement Principal de tolérance est survenu chez 111 patients sur 3997 (2.8%) dans le groupe et 49 patients sur 4001 (1.2%) dans le groupe Enoxaparine au jour 10 (P<0.001) et 164 patients (4.1%) et 67 patients (1.7%) dans les groupes respectifs au jour 35 (P<0.001).

-l'étude Magellan, comparant le Rivaroxaban 10 mg/j pendant 35 ± 4 jours et l'Enoxaparine 40 mg/j pendant 10 ± 4 jours.

Le Rivaroxaban n'était pas inférieur à l'Enoxaparine pour la thromboprophylaxie de durée standard. Le Rivaroxaban de longue durée a réduit le risque de thromboembolie veineuse (P=0.003 Rivaroxaban et l'Enoxaparine, P<0.001 Rivaroxaban et l'Enoxaparine suivie d'un placebo au jour 35).

Le Rivaroxaban a été associé à un risque accru de saignement (P<0.001 dans le groupe Enoxaparine au jour 10, P<0.001 dans les groupes respectifs au jour 35).

**\*Apixaban :**

**Tableau 30 :** Les principales études de phase III du Prévention de la MTEV en milieu médical pour l'Apixaban.

<b>Apixaban</b>	
<b>ADOPT</b>	
<b>Nombre des patients</b>	6758
<b>La méthode</b>	Les patients reçoivent Apixaban à une dose de 2.5 mg deux fois par jour pendant 30 jours ou Enoxaparine administré par voie sc à une dose de 40 mg une fois par jour pendant 6 à 14 jours.
<b>Critère d'efficacité</b>	Parmi les patients qui ont pu être évalués 2.71% dans Apixaban (60 patients) et 3.06% dans le groupe Enoxaparine (70 patients) répondaient aux critère principale d'efficacité (relative risk with Apixaban, 0.87; 95% confidence interval [CI], 0.62 to 1.23; P=0.44.
<b>Critère de sécurité</b>	Des saignements majeurs étaient chez 0.47% des patients du groupe Apixaban (15 sur 3184 patients) et dans 0.19% des patients du groupe Enoxaparine (6 sur 3217 patients) (relative risk, 2.58; 95% CI, 1.02 to 7.24; P=0.04).

- l'étude ADOPT, comparant l'Apixaban 2,5 mg × 2/j pendant 35 ± 4 jours et l'Enoxaparine 40 mg/j pendant 10 ± 4 jours (P=0.44 pour critère principale d'efficacité et aussi ; P=0.04 pour les saignements majeurs).

Le rapport bénéfice/risque de ces 2 molécules comparé à celui de l'Enoxaparine ne semble pas favorable dans cette indication.

### V.3.5. les études cliniques du Prévention secondaire du syndrome coronarien aigue :

#### - les critères d'inclusion des patients :

- Qui avait présenté des symptômes évocateurs d'un syndrome coronarien aigue et chez un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.
- Un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST ou un angor instable avait été diagnostiqué.
- patients de moins de 55 ans avait un diabète sucré ou un infarctus du myocarde antérieur en plus de l'événement index.
- Des patients qui ont ( $\geq 18$  ans).

#### -les critères d'exclusion sont :

- Une numération plaquettaires inférieur à 90000 par millimètre cube.
- Un taux d'hémoglobine inférieur à 10g par décilitre.
- Un clairance de la créatinine inférieure à 30 ml par minute lors de la projection.
- Hémorragie intracrânienne antérieur.
- précédant accident vasculaire cérébral ischémique ou accident ischémique transitoire les patients qui prenaient à la fois de l'Aspirine et une Thiénoopyridine.

### LES CRITERES DE JUGEMENTS :

**Le critère principal d'efficacité :** le composite mort d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral ischémique.

**Le critère principal de sécurité :** des saignements majeurs.

**\*Rivaroxaban :**

**Tableau 31 :** Les principales études de phase III dans la Prévention secondaire du syndrome coronarien aigue pour le Rivaroxaban.

<b>Rivaroxaban</b>	
<b>ATLAS2</b>	
<b>Nombre des patients</b>	15,526
<b>La méthode</b>	Patients atteints d'un syndrome coronarien aigue récent pour recevoir : - des doses deux fois par jour de 2.5 mg ou 5 mg de Rivaroxaban ou d'un placebo pendant une durée moyenne de 13 mois et jusqu'à 31 mois.
<b>Critère d'efficacité</b>	- Le Rivaroxaban a réduit significativement le critère principal d'efficacité ; par rapport au placebo avec des taux respectifs de 8.9% et 10.7% (hazard ratio in the Rivaroxaban group, 0.84; 95% confidence interval [CI], 0.74 to 0.96; P = 0.008). - Une amélioration significative à la fois pour la dose biquotidienne 2.5-mg dose (9.1% vs. 10.7%, P = 0.02) et la dose biquotidienne 5-mg dose (8.8% vs. 10.7%, P = 0.03).
<b>Critère de sécurité</b>	Un bénéfice de survie cela n'a pas été observé avec la dose de 5mg deux fois par jour par rapport au placebo le Rivaroxaban a augmenté les taux de saignements majeurs non liés au pontage coronarien (2.1% vs. 0.6%, P<0.001.) Par rapport l'hémorragie intracrânienne (0.6% vs. 0.2%, P = 0.009), Sans augmentation significative des saignements mortels (0.3% vs. 0.2%, P = 0.66) ou d'autres événements indésirables La dose de 2.5-mg deux fois Par jour a entraîné moins d'évènement hémorragique mortels que la dose de 5mg deux fois Par jour (0.1% vs. 0.4%, P = 0.04).

- Les études de phase III ATLAS 2 : le Rivaroxaban a réduit le risque de décès dû à des causes cardiovasculaires ; d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (P = 0.008).

Le Rivaroxaban a augmenté le risque de saignement majeur et d'hémorragie intracrânienne(P<0.001) ; mais Pas le risque de saignement mortel (P = 0.66).

**\*Apixaban :**

**Tableau 32 :** Les principales études de phase III dans la Prévention secondaire du syndrome coronarien aigue pour l'Apixaban.

<b>Apixaban</b>	
<b>APPRAISE 2</b>	
<b>Nombre des patients</b>	7392
<b>La méthode</b>	Comparant l'Apixaban 5mg deux fois par jour avec un placebo en plus traitement antiplaquettaire standard.
<b>Critère d'efficacité</b>	L'essai a été interrompu prématurément en raison d'une augmentation des évènements hémorragiques majeurs avec l'Apixaban en l'absence d'une réduction contrebalancée des évènements ischémiques le principale résultat de décès cardiovasculaire ; infarctus du myocarde ou ischémique accident vasculaire cérébrale est survenu chez 279 des 3705 patients (7.5%) assignés à l'Apixaban (13.2 évènements pour 100 patient-année ) et 93 des 3687 patients(7.9%) assignés à placebo(14.0 évènements pour 100 patient-years) (hazard ratio with Apixaban, 0.95; 95% confidence interval [CI], 0.80 to 1.11; P=0.51)
<b>Critère de sécurité</b>	Des saignements majeurs chez 46 patients des 3673 (1.3%) ayant reçu au moins une dose d'Apixaban (2.4 évènements par 100 patient-année) et chez 18 des 3642 patients (0.5%) ayant reçu au moins une dose de placebo (0.9 évènements per 100 patient-years) (hazard ratio with Apixaban, 2.59; 95% CI, 1.50 to 4.46; P=0.001)

**\* APPRAISE 2 :**

L'Apixaban aux posologies étudiées présente un rapport bénéfice/risque défavorable dans cette indication (P=0.51 pour le résultat principal de décès cardiovasculaire).

## **V.4. Suivi biologique des nouveaux anticoagulants oraux :**

### **V.4.1. Les patients qu'il faut les suivre :**

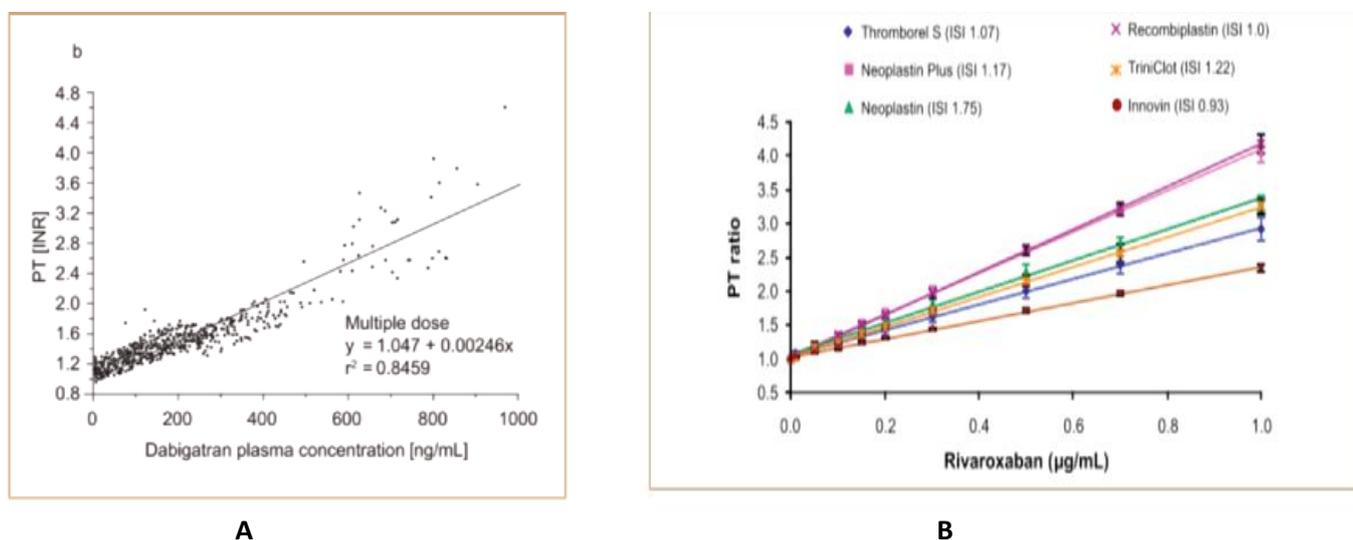
Le suivi des AOD est indiqué dans plusieurs situations cliniques aiguës telles que :

- Récurrence d'épisodes thrombotiques ou hémorragiques.
- Avant toute procédure invasive ou chirurgie d'urgence (dernière administration dans le délai de 24 heures ou plus en cas de clairance à la créatinine (ClCr) 150 ml/min).
- Avant l'instauration d'un traitement fibrinolytique pour AVC ischémique.
- En cas de relais d'un anticoagulant par un autre.
- Chez les patients présentant des facteurs de risque (âge, insuffisance rénale et/ou hépatique, interactions médicamenteuses).
- Chez les patients avec un poids corporel extrême (poids 150 kg et L 120 kg).
- Chez les patients avec un risque hémorragique élevé.
- Contrôle des tests de laboratoire chez les patients recevant un traitement antagoniste.
- Contrôle de compliance [96-97-98].

## V.4.2.LES TESTS DE LA COAGULATION :

Des nombreux tests peuvent être utilisés pour évaluer le risque hémorragique :

### a)Temps de Quick :



**Figure 20 :** \* **A :** allongement du TQ exprimé en INR en fonction de la concentration plasmatique de Dabigatran à l'état d'équilibre après administration de multiples doses de Dabigatran [99].

\***B :** influence du Rivaroxaban sur l'allongement du TQ exprimé en ratio obtenu avec 6 thromboplastine différente [100].

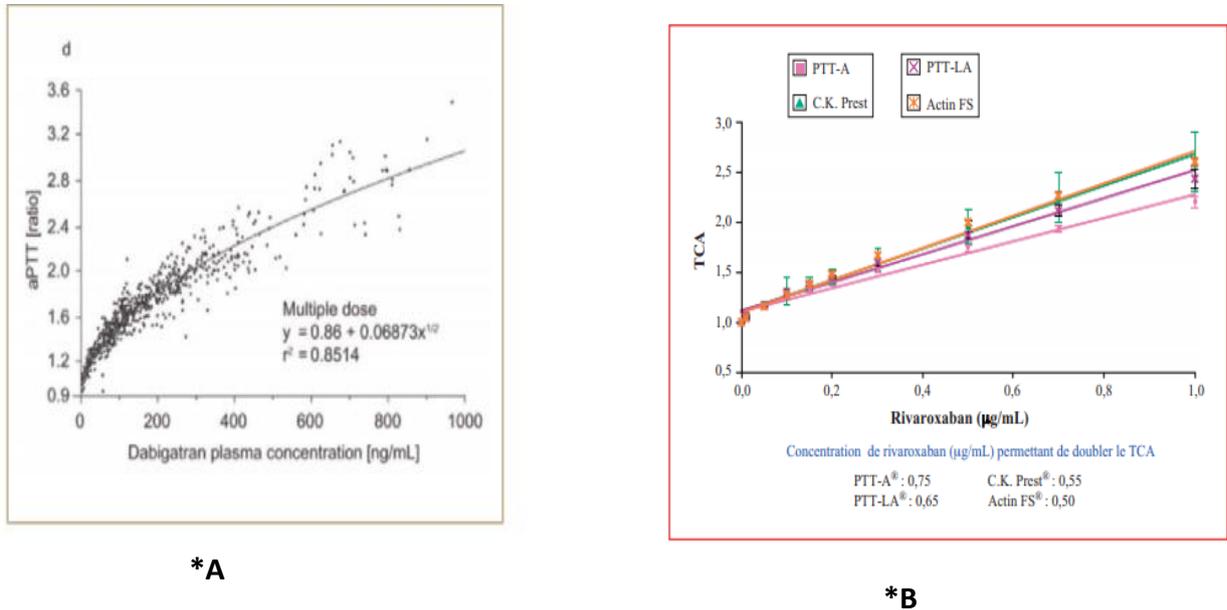
**Pour le Dabigatran :** L'allongement du TQ est lié de manière linéaire à la concentration plasmatique de Dabigatran mais la sensibilité est mauvaise (figure 20 ; A). En effet, le Dabigatran a peu d'effet sur le TQ lorsqu'il est administré aux doses thérapeutiques. Il existe par ailleurs une grande variabilité du TQ suivant la thromboplastine utilisée [101].

**Pour le Rivaroxaban :** Le TQ présente une bonne linéarité entre l'allongement du temps de coagulation et la concentration en Rivaroxaban ainsi qu'une bonne sensibilité. Une concentration de 200 ng/mL (soit la concentration plasmatique attendue après une prise unique quotidienne de 10 mg) allonge le TQ de 1,5 fois le temps de base (avec utilisation du réactif Neoplastin) (figure 20 ; B) [55].

\* comme il y'a un autre test : le temps de thromboplastine diluée (dTP) qui utilise une thromboplastine similaire à celle du TP mais diluée afin d'augmenter sa sensibilité et de simuler des conditions physiologiques. Le dTP montre une relation linéaire entre l'allongement du temps de coagulation et la concentration

en Rivaroxaban pour différentes thromboplastines du commerce mais cet allongement varie en fonction de la thromboplastine utilisée [55].

**b)Temps de céphaline avec activateur (TCA) :**



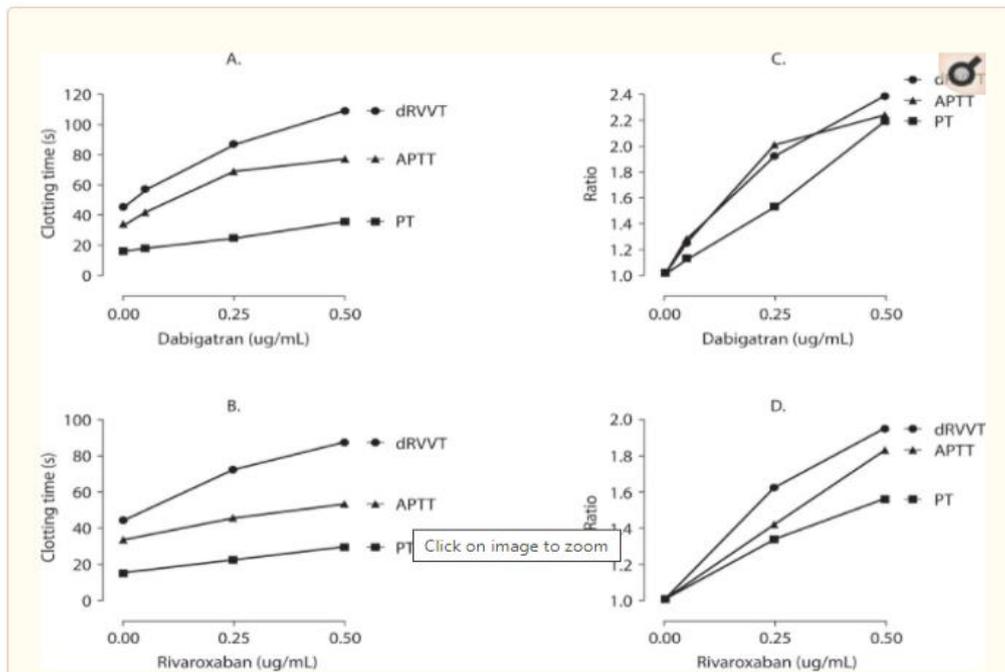
**Figure 21 : \*A :** Allongement du TCA en fonction des concentrations plasmatiques en Dabigatran [99].

**\* B :** Effet de concentrations croissantes de Rivaroxaban ajoutées à un pool de plasmas normaux, sur le temps de céphaline avec activateur – TCA (exprimé en rapport du temps du sujet étudié/temps témoin) en fonction de six réactifs (différant pour la nature de l’activateur et des phospholipides– « céphaline ») et concentrations de Rivaroxaban permettant de doubler le TCA [05].

**Pour le Dabigatran :** Les différentes études réalisées ont montré que le Dabigatran allongeait le TCA de façon concentration-dépendante [99, 102] (figure 21 ; A). Quand on administre le Dabigatran à des doses croissantes on constate il y’a une relation linéaire entre le TCA et la concentration plasmatique est observée jusqu’à 200 ng/mL. À partir de cette concentration, la courbe TCA-concentration plasmatique en Dabigatran devient curviligne et s’aplatit [103].

**Pour le Rivaroxaban :** Le Rivaroxaban allonge le TCA de façon linéaire et concentration-dépendante mais présente une sensibilité moyenne (figure21 ; B). De plus, le TCA pose un problème de standardisation inter laboratoire. En effet, des différences importantes entre les résultats existent en fonction du réactif utilisé, l’Actin® FS (Siemens) étant le réactif le plus sensible à l’augmentation des concentrations de Rivaroxaban (Actin FS 0.50) alors que le PTT-A (Stago) est le moins sensible (PTT-A 0.75) [55].

### c) Temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) :



**Figure 22 :** Comparative sensitivities of PT, APTT and dRVVT assays to Dabigatran and Rivaroxaban using data derived from the Westmead laboratory. Reagents were respectively: Thromborel S (Siemens, Sydney Australia), TriniClot APTT HS (Tcoag, Bray, Ireland), STA®-Staclot® DRVV Confirm reagent (Stago, Sydney Australia). Dabigatran and Rivaroxaban plasma standards as tested were from Hyphen BioMed (purchased from Haematex, Sydney Australia). All testing was performed on a STA-R Evolution instrument (Stago, Sydney Australia) [104].

- A. Dabigatran concentration vs. clotting times.
- B. Rivaroxaban concentration vs. clotting times.
- C. Dabigatran concentration vs. clotting ratio (clotting time/baseline clotting time).
- D. Rivaroxaban concentration vs. clotting ratio (clotting time/baseline clotting time).

Note the comparative dRVVT findings in each case. In particular, the dRVVT was sensitive to both anticoagulants and clotting ratios for dRVVT were reasonably linear and similar for Dabigatran and Rivaroxaban over the tested concentrations.

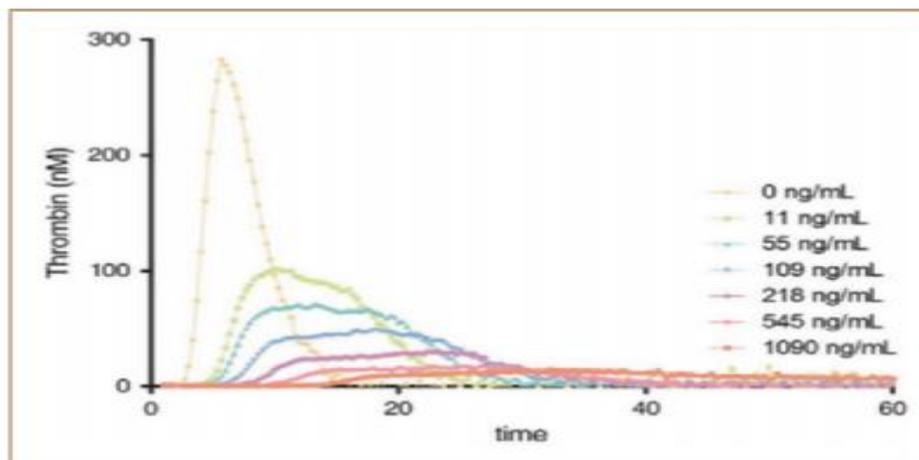
**Pour le Dabigatran :** Les essais réalisés ont montré une réponse concentration-dépendante du dRVVT vis-à-vis du Dabigatran. Ces résultats obtenus varient en fonction du type de phospholipides utilisé ainsi que du degré de purification du venin de vipère [55].

**Pour le Rivaroxaban :** La présence de Rivaroxaban entraîne un allongement du temps de coagulation. La linéarité est satisfaisante bien qu'un aplatissement de la courbe pour de fortes concentrations en médicament soit observé [55].

#### **d)Test de génération de thrombine :**

**Pour le Dabigatran :** Le TGT montre un allongement progressif, dose-dépendant, du temps de latence [105]. De plus la quantité de thrombine générée (ETP) ainsi que l'index de vélocité décroissent proportionnellement à la concentration en Dabigatran [55].

#### **Pour le Rivaroxaban :**

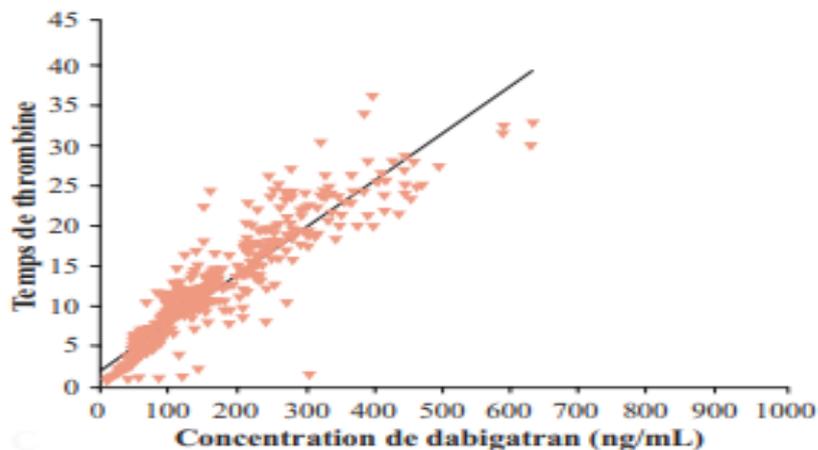


**Figure 23 :** Inhibition concentration-dépendante de la génération de thrombine par le Rivaroxaban [106].

Le Rivaroxaban inhibe de manière concentration dépendante la génération de thrombine, et perturbe tout particulièrement la Cmax et l'index de vélocité (figure 23) [55].

#### **e)Temps de thrombine :**

#### **Pour le Dabigatran :**

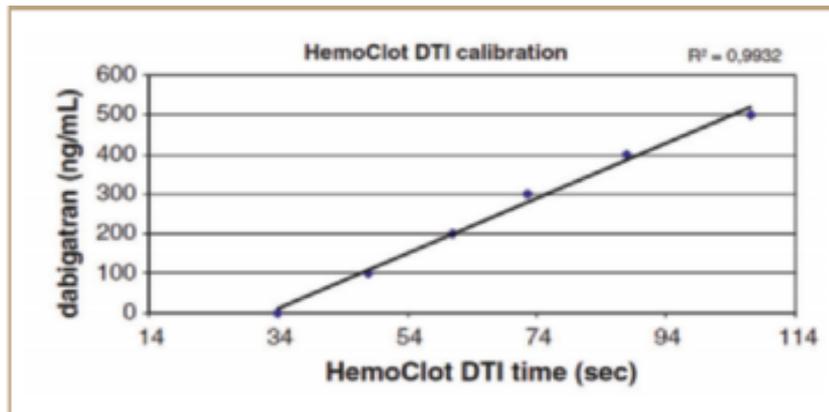


**Figure 24 :** Allongement du temps de thrombine en fonction des concentrations plasmatiques en Dabigatran [05].

Le TT explore la fibrino-formation, il est donc particulièrement sensible aux médicaments inhibant la thrombine. Ce test montre une excellente linéarité effet-dose mais sa sensibilité est trop importante pour des concentrations thérapeutiques en Dabigatran [99,102] (Figure 23).

**f) Hémoclot® Thrombin Inhibitor / TT diluée:**

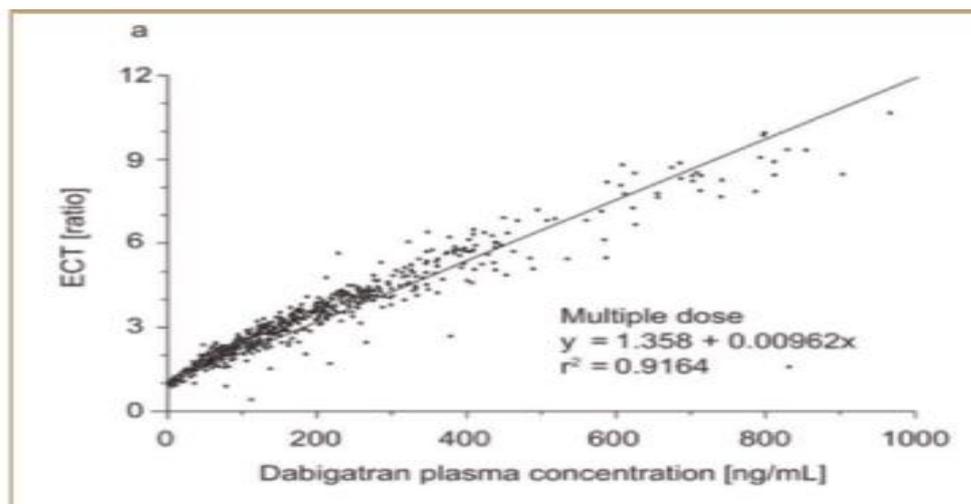
**Pour le Dabigatran :**



**Figure 25 :** Droite de calibration de l’Hemoclot® pour le Dabigatran [55].

Est un test qui a été développé en raison de la trop grande sensibilité du temps de thrombine vis-à-vis du Dabigatran. Il s’agit d’un temps de thrombine réalisé sur le plasma malade dilué en présence de plasma normal. Cette dilution permet de diminuer la sensibilité et la durée d’analyse. Ce test a montré une relation linéaire entre la concentration en Dabigatran et le temps de coagulation avec l’Hémoclot® (Figure 24) [57].

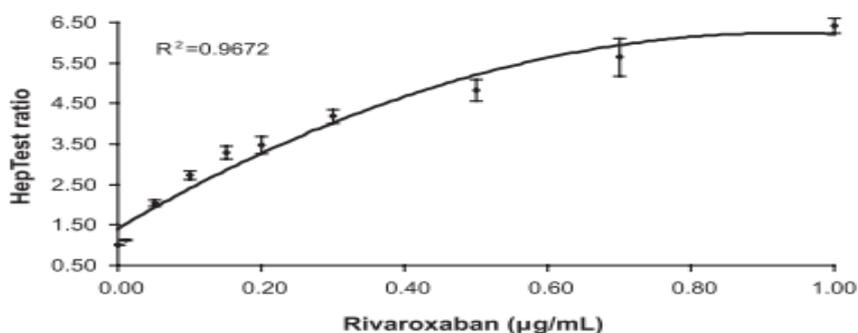
**g)Temps d’écarrine (ECT) :**



**Figure 26 :** Allongement de l’ECT en fonction de la concentration plasmatique en Dabigatran à l’état d’équilibre après administration de multiples doses de Dabigatran etexilate [99].

**Pour le Dabigatran :** Le temps d'écarine (ECT) est un test de génération de meizothrombine par action de l'écarine sur la prothrombine (FII). L'activité « thrombine-like » de la meizothrombine est inhibée par le Dabigatran entraînant un allongement du temps de coagulation proportionnel à la quantité de l'anticoagulant [103]. L'ECT présente une relation linéaire entre l'allongement du temps de coagulation et la concentration plasmatique en Dabigatran. Cette linéarité est également vérifiée pour des concentrations élevées en Dabigatran (> 600 ng/ml) [107] (Figure 25).

**k) Heptest® :**



**Figure 27 :** Influence of Rivaroxaban on HepTest with an incubation time of 30 s (A) and HepTest with an incubation time of 120 s [107].

-Ce test chronométrique, mis au point initialement pour quantifier l'activité anti-Xa des héparines de bas poids moléculaire, s'avère sensible au Rivaroxaban sur une large gamme de concentration. Cependant, il ne peut être utilisé selon la méthode conventionnelle, un temps d'incubation raccourci (30 s au lieu de 120 s) est ainsi nécessaire pour quantifier les concentrations inférieures à 200 ng/mL. La mesure du temps de coagulation sous Rivaroxaban avec le PiCT® (prothrombinase-induced clotting time) donne des résultats similaires à ceux obtenus avec l'Heptest® [55].

-Les données concernant la surveillance biologique de l'Apixaban sont limitées. Il est probable que l'Apixaban entraîne un effet similaire sur les tests à celui obtenu avec le Rivaroxaban, ces deux molécules ayant le même mécanisme d'action (inhibiteurs directs du FXa). En effet, les rares études s'intéressant à l'Apixaban et au Rivaroxaban ont montré des résultats présentant des similitudes [55].

**Tableau 33 :** Tableau récapitulatif de l'effet du Dabigatran sur les examens usuels d'hémostase [43].

<b>Test</b>	<b>Effet</b>
<b>Temps de Quick (TQ), Taux de Prothrombine (TP)</b>	Allongement du TQ, diminution du TP ; sensibilité dépendante du réactif
<b>Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)</b>	Allongement du TCA, dépendant du réactif
<b>Fibrinogène (Fg)</b>	Méthode de Clauss : dépend du titre de la thrombine utilisé pour le dosage du fibrinogène, et du degré de dilution du plasma Fg dérivé du TQ : cf TQ → sous-estimation du taux de Fg
<b>Temps de thrombine (TT)</b>	Allongement +++ du TT, test très sensible
<b>Temps de reptilase</b>	Pas d'effet
<b>Mesures de l'activité coagulante des facteurs II, V, VII, X, VIII, IX, XI, XII</b>	Sous-estimation des taux de facteurs dont le niveau est dépendant du réactif et de la dilution du plasma
<b>Mesure de l'activité du facteur XIII</b>	Sous-estimation du taux de FXIII lorsque de la thrombine est utilisée comme réactif
<b>Activité cofacteur de la ristocétine (VWFRco)</b>	Absence d'interférence analytique
<b>Activité de l'antithrombine</b>	Réactifs basés sur activité anti-Xa : pas d'effet Réactifs basés sur activité anti-IIa : surestimation
<b>Activité anticoagulante des protéines C et S</b>	Surestimation des taux
<b>Activité amidolytique de la protéine C</b>	Pas d'effet direct sur la mesure
<b>Test de coagulation avec du Venin de Vipère Russell dilué (dRVVT)</b>	Allongement des temps de coagulation et augmentation des ratios normalisés : faux positifs
<b>Test de résistance à la protéine C activée</b>	Allongement des temps de coagulation : surestimation du ratio
<b>Méthodes immunologiques (D-dimères, VWFAg...)</b>	Pas d'effet direct sur la mesure
<b>Anticorps anticardiolipine et anti-bêta2GPI (ELISA)</b>	Pas d'effet
<b>Mutation Q506 du facteur V et 20210A du gène de la</b>	Pas d'effet

**Tableau 34 :** Tableau récapitulatif de l'effet du Rivaroxaban sur les tests usuels d'hémostase [50].

<b>Test</b>	<b>Effet</b>
<b>Temps de Quick (TQ), Taux de Prothrombine (TP)</b>	Allongement du TQ, diminution du TP, sensibilité très dépendante du réactif
<b>Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)</b>	Allongement dépendant du réactif, peu sensible
<b>Fibrinogène</b>	Méthode de Clauss : pas d'effet Fibrinogène dérivé du TQ : sous-estimation de la concentration
<b>Temps de thrombine</b>	Pas d'effet
<b>Mesures de l'activité coagulante des facteurs</b>	Sous-estimation des taux de facteurs à forte concentration de rivaroxaban, dépendante du réactif
<b>Méthodes immunologiques D-dimères...</b>	Pas d'effet direct sur la mesure
<b>Activité de l'antithrombine</b>	Réactifs basés sur activité anti-Xa : surestimation Réactifs basés sur activité anti-IIa : pas d'effet
<b>Activité anticoagulante des protéines C et S</b>	Surestimation des taux
<b>Venin de Vipère Russell dilué (dRVVT)</b>	Allongement des temps de coagulation : faux positifs
<b>Test de résistance à la protéine C activée</b>	Allongement des temps de coagulation : sur-estimation du ratio
<b>Mutation Q506 du facteur V et 20210A du gène de la prothrombine</b>	Pas d'effet
<b>Anticorps anticardiolipine et anti-bêta2GPI (ELISA)</b>	Pas d'effet

**Tableau 35 :** Tableau récapitulatif de l'effet d'Apixaban sur les examens usuels d'hémostase [58].

<b>Test</b>	<b>Effet</b>
<b>Temps de Quick (TQ), Taux de Prothrombine (TP)</b>	Effet très limité
<b>Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)</b>	Effet très limité
<b>Fibrinogène (Fg)</b>	Méthode de Clauss : pas d'effet Fg dérivé du TQ : peu d'effet
<b>Temps de thrombine (TT)</b>	Pas d'effet
<b>Temps de reptilase</b>	Pas d'effet
<b>Mesures de l'activité coagulante des facteurs II, V, VII, X, VIII, IX, XI, XII</b>	Effet très limité
<b>Activité de l'antithrombine</b>	Réactifs basés sur activité anti-Xa : surestimation Réactifs basés sur activité anti-IIa : pas d'effet
<b>Activité anticoagulante des protéines C et S</b>	Surestimation des concentrations
<b>Protéine S Ag Libre</b>	Pas d'effet direct sur la mesure
<b>Activité amidolytique de la protéine C</b>	Pas d'effet direct sur la mesure
<b>Venin de Vipère Russell dilué (dRVVT) (anticoagulant de type lupique)</b>	Allongement des temps de coagulation et augmentation des ratios normalisés : faux positifs
<b>Test de résistance à la protéine C activée</b>	Allongement des temps de coagulation : surestimation du ratio
<b>Méthodes immunologiques (D-dimères, VWFAg...)</b>	Pas d'effet direct sur la mesure
<b>Anticorps anticardiolipine et anti-bêta2GPI (ELISA)</b>	Pas d'effet
<b>Mutation Q506 du facteur V et 20210A du gène de la prothrombine</b>	Pas d'effet

## Chapitre VI. Discussion :

Toutes les études avec les anticoagulants oraux directs ont été conduites avec un objectif premier de non-infériorité, compte tenu de leurs avantages potentiels par rapport au traitement de référence :

\* comparativement aux héparines – notamment de bas poids moléculaires (HBPM) et les NACO qui ont :

- Une administration per os versus sus cutané.
- Une origine synthétique versus animale et un risque immuno-allergique moindre.
- Et une thrombopénie induite par héparine.

\* et comparativement aux antagonistes de la vitamine K (AVK) et les NACO qui ont :

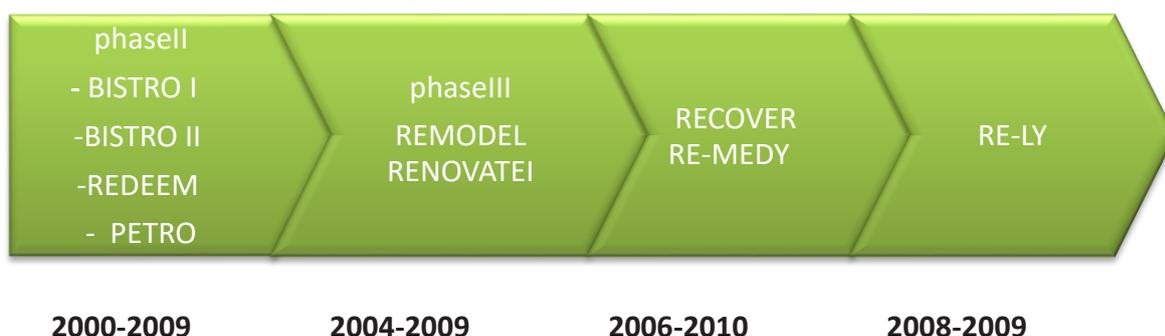
- Mécanismes d'action directe plus prévisibles.
- Une variabilité moindre permettant l'utilisation de doses fixes non adaptées à une surveillance régulière de l'hémostase.

Si la non-infériorité était démontrée, un test de l'hypothèse de supériorité était également prévu a priori [73].

La phase II présente les études de dose et les différentes analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ; réalisées semblent avoir permis de définir un schéma posologique optimal et cliniquement intéressant dans la phase III.

Le Dabigatran et le Rivaroxaban ont obtenu respectivement en Mars et Septembre 2008 l'autorisation européenne de mise sur le marché dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG) [73].

Pour le Dabigatran plusieurs études étaient menées :

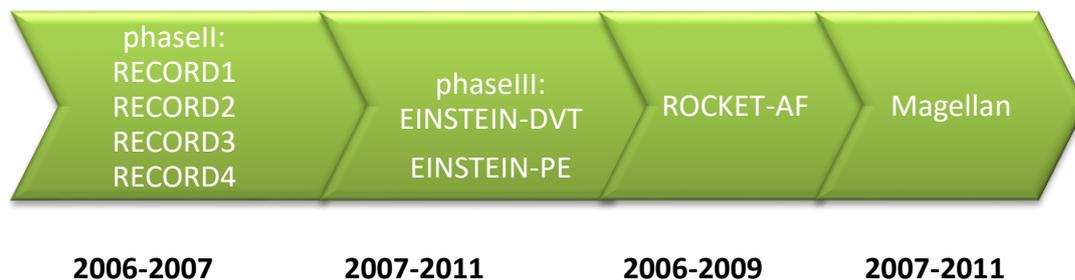


-L'étude de phase II a montré une diminution significative des TVP mais associée à une augmentation des hémorragies majeures dose dépendante ; deux dosages (150 mg/j, 220 mg/j) retenues pour une meilleure efficacité et un effet hémorragique moindre ; c'est pour ceci elles ont été testés dans les études de phase III [47].

Dans la prévention des accidents thrombo-emboliques systémiques en cas de FA ou après un syndrome coronaire, le Dabigatran a été évalué au cours d'une étude de dose (étude PETRO, REDEEM) respectivement. Après cette étude, deux posologies ont été sélectionnées pour être évaluées en phase III : 110 mg × 2/j et 150 mg × 2/j du fait qu'une meilleure efficacité et moins d'hémorragie [73].

Dans les études de phase III, la non infériorité a été démontré pour le Dabigatran donc il est aussi efficace que l'Enoxaparine sur les ETEV totaux (thromboses veineuses profondes phlébographiques et symptomatiques, embolies pulmonaires) ; et aussi non-inférieur au AVK en termes de risque de récurrences de MTEV et dans la prévention des accidents thromboemboliques systémiques en cas de FA. Avec une baisse d'environ 50 % du risque d'hémorragie majeure [108].

Pour le Rivaroxaban plusieurs études étaient menées :



\* Le Rivaroxaban est plus efficace que l'Enoxaparine sur les ETEV totaux dans toutes les études avec une différence non significative dans le risque hémorragique majeur.

Le Rivaroxaban était non-inférieur à l'Enoxaparine/AVK en termes de récurrence de MTEV chez les patients avec EP ou sans EP dans la prévention d'un accident vasculaire cérébral ou d'une embolie systémique ultérieure associé à une réduction du risque d'hémorragie majeure de près de 50 % [109].

Pour l'Apixaban plusieurs études étaient menées :



L'étude de phase II a montré que le schéma posologique de 2,5 mg × 2/j d'Apixaban avec une première administration 12 à 24 h après la chirurgie était le schéma optimal à tester en phase III [73].

Dans les études européennes de phase III : ADVANCE-2, ADVANCE-3 ; il y'a une diminution significative des ETEV a été observée dans le groupe de l'Apixaban comparé au groupe de l'Enoxaparine ; et une diminution de risque de saignements cliniquement importantes [109].

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, l'Apixaban était supérieur à la Warfarine pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux ou l'embolie systémique, causant moins de saignement et une baisse de la mortalité [89] [94].

Cependant toutes ces études concernant (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) ont rencontré des biais [110] :

- Nous reconnaissons les différences dans : la population d'étude, le protocole, l'intervention et la durée du suivi dans les essais inclus.
- Des intervalles de confiance élargis pour quelques agents et indications rendent l'interprétation difficile par exemple dans l'étude RECORD2 IC<sub>95</sub> % : 5,2 – 9,4.
- Leurs résultats sont des estimations des effets moyens et un degré d'hétérogénéité statistique inexpliquée autour de ces moyennes est présent.
- Les définitions des saignements majeurs variaient considérablement dans les études, ce qui était très difficile à ajuster dans l'analyse groupée.
- L'influence de la vieillesse et l'altération de la fonction rénale sur les risques hémorragiques n'ont pas pris en considération en raison à la non-disponibilité des données.

- ❖ La plupart des études montrent un résultat positif pour les NACO par rapport aux traitements standards sauf :

<b>Dabigatran:</b> RESONATE: 2007-2010. RE-MOBILIZE: 2004-2006.	<ul style="list-style-type: none"><li>• comparant:</li><li>• -Dabigatran 150mgdeux fois par jour vs placebo.</li><li>• -Dabigatran etexilate à 220 ou 150 mg une fois par jour vs Enoxaparine, 30 mg SC deux fois/j.</li></ul>
<b>Rivaroxaban:</b> Atlas 1 et 2: 2006-2011.	<ul style="list-style-type: none"><li>• comparant:</li><li>• -Rivaroxaban deux fois par jour de 2.5 mg ou 5 mg de ou d'un placebo.</li></ul>
<b>Apixaban:</b> ADVANCE1: ADOPT:2007-2011. APPARISE1 et 2: 2006-2010 .	<ul style="list-style-type: none"><li>• Comparant :</li><li>• -l'Apixaban 2,5 mg × 2/j et l'Enoxaparine 30 mg × 2/j</li><li>• - Apixaban à 2.5 mgx 2/jour pendant 30 jours et Enoxaparine 40 mg une fois /jpendant.</li><li>• -l'Apixaban 5mgx 2/jour avec un placebo en plus traitement antiplaquettaire standard .</li></ul>

Dans les études contrôle placebo, le risque de thrombo-embolie veineuse est significativement réduit par les AOD mais le risque de saignement est plus élevé [78]; les mêmes résultats obtenus chez les patients en période post-SCA immédiate [88].

Une autre étude RE-MOBILIZE constate que le Dabigatran testé avait une efficacité inférieure à l'Enoxaparine 30 mg deux fois par jour -12jours (schéma américain) ; comme il y'a une étude similaire RE-MODEL qui utilise un schéma européen (Enoxaparine 40mg une fois par jour -6 à 10 jours) montre que le Dabigatran fournit une protection supérieure que l'Enoxaparine contre la TEV [74].

Il semble suggérer que le schéma américain peut fournir une meilleure protection contre la TEV par rapport au schéma européen [74].

La dose de 5 mg deux fois par jour d'Apixaban avec un traitement antiplaquettaire provoque une augmentation de saignements majeurs chez les patients à haut risque après un syndrome coronarien sans réduction significative des événements ischémiques récurrents. Cette étude (APPRAISE-2) a été arrêtée prématurément dans la phase III en raison de l'augmentation des événements hémorragiques ; pourtant il y'a des réductions dans les événements ischémiques dans la phase II. Une enquête plus approfondie est nécessaire pour déterminer s'il existe d'autres populations de patients pour lesquelles les résultats peuvent être différents ou une intervention concomitante qui pourraient changer le profil risque-bénéfice de la combinaison d'anticoagulation plus thérapie antiplaquettaire [95].

-L'étude ADVANCE1 a montré que l'Apixaban ne répondait pas aux critères statistiques prédéfinis de non-infériorité par rapport à l'Enoxaparine pour l'efficacité de la thromboprophylaxie après arthroplastie du genou, mais son utilisation était associée à des taux plus faibles de saignements cliniquement pertinents et il avait un profil d'événements indésirables similaire [91].

Il y'a une réduction de 13% dans la survenu de la thrombose favorise l'Apixaban par rapport aux Enoxaparine dans l'essai ADOPT, mais la différence entre les groupes était non significative, et donc aucune conclusion cliniquement directe ne peut être tirée. Les résultats de cet essai ne peuvent pas s'appliquer aux populations typiques de patients hospitalisés parce que le dépistage de la thromboembolie veineuse n'est pas effectuée régulièrement au moment de la sortie de l'hôpital.

On note qu'il y'a une suggestion que le résultat de l'étude aurait pu être positif si nous avons prolongé la durée du traitement par l'Apixaban pendant plus de 30 jours par rapport à son utilisation pendant 6 à 14 jours [90].

La publication de cas de saignements majeurs voire mortels, ainsi que la résistance au traitement par NACO, chez des patients dont les dosages plasmatiques ont montré un surdosage a lancé le débat sur l'utilité d'une surveillance biologique de l'effet de ces médicaments. En effet, plusieurs éléments peuvent laisser penser qu'une surveillance biologique est nécessaire [111] :

- **Une variabilité interindividuelle a été observée** : Les études pharmacocinétiques portant sur les AOD ont montré une variabilité interindividuelle. Celle-ci a été plus importante chez les patients traités après une chirurgie orthopédique que chez les patients sains ; les causes de cette

variabilité de réponse sont notamment l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique ainsi que l'âge [111].

**- Des interactions médicamenteuses ont été identifiées :** Le Dabigatran, le Rivaroxaban et l'Apixaban sont tous des substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) mais seuls les anti- Xa sont des substrats du cytochrome P450 (notamment les isoformes CYP3A4/5). Alors il y'a des interactions médicamenteuses cliniquement significatives sont possibles entre les anti-Xa (Rivaroxaban, Apixaban) et les médicaments inhibiteurs de la P-gp (par exemple l'amiodarone) et les inhibiteurs du CYP3A4 (Ketoconazole, Ritonavir, Erythromycine, Clarithromycine) et aussi entre le Dabigatran et les inhibiteurs de la P-gp [112,113]. **(Voir l'annexe 1).**

**- Des différences entre les essais cliniques et la population cible existent :** les essais cliniques, même bien conduits, ont reposé sur une population un peu différente de celle traitée par la suite dans la « vraie vie » Il y a eu dans les études une sous-représentation des personnes âgées, les principales bénéficiaires des anticoagulants, de sorte que le rapport bénéfice/risque favorable établi par les essais cliniques n'est donc pas forcément applicable à ces patients fragiles [57].

**- Aucun essai n'a comparé les résultats d'un traitement en utilisant la surveillance de la coagulation comme un critère de jugement [114].**

Alors le suivi biologique des NACO a pour but d'ajuster la posologie afin d'éviter des sous ou surdosages et permettre l'évaluation de l'adhérence au traitement. D'autre part, l'évaluation de la coagulation serait nécessaire dans certaines situations d'urgence afin d'identifier l'origine d'un trouble de la coagulation et de guider les stratégies de prise en charge des patients [115].

En ce qui concerne le Dabigatran ; Le temps de Quick est insensible et manque de précision. Il n'est pas adapté pour surveiller l'effet anticoagulant et guider l'antagonisation chez les patients présentant une hémorragie sévère sous Dabigatran [55].

D'autre part on a des tests qui ont une sensibilité vis-à-vis Dabigatran : le TGT pourrait être utile au dosage du Dabigatran, mais il est actuellement inapproprié en routine quotidienne, et absent dans la majorité des laboratoires de biologie médicale [55]. Le TT est utile comme mesure qualitative afin de détecter l'activité anticoagulante du Dabigatran ; grâce à sa grande sensibilité, un TT normal permet d'exclure la présence de Dabigatran [55]. l'Hémoclot® permet

de réaliser une mesure quantitative sur une large plage de concentration; Son utilisation en cas de surdosage en Dabigatran est donc possible; Alors c'est une technique semble être un test convenant parfaitement à la surveillance biologique du Dabigatran [55]. L'ECT semble être un bon moyen de mesure quantitative. Il est simple, rapide et précis pour les inhibiteurs directs de la thrombine (IDT). Cependant, sa faible disponibilité restreint son utilisation [55].

Et pour le TCA et le dRVVT sont sensibles au Dabigatran mais ils ont rencontré des obstacles : le TCA est insensible à des concentrations supra-thérapeutiques de Dabigatran. Le dRVVT apparaît plus sensible au Dabigatran que le TP et le TCA. Néanmoins, les résultats obtenus varient en fonction du type de phospholipides utilisé ainsi que du degré de purification du venin de vipère [55].

Et pour le Rivaroxaban et l'Apixaban ; l'Heptest® s'avère le plus sensible sur une large gamme de concentration. Cependant, il ne peut être utilisé selon la méthode conventionnelle, un temps d'incubation raccourci (30 s au lieu de 120 s) est ainsi nécessaire pour quantifier les concentrations inférieures à 200 ng/mL.

Le temps de Quick présente une sensibilité variable en fonction des réactifs (sensibilité élevée par exemple pour la Thromboplastin CI + ®, Diagnostica Stago) [55].

Le TCA est allongé de façon concentration-dépendante et présente une bonne linéarité, son manque de sensibilité ne permet pas de l'utiliser pour la surveillance d'un traitement par Rivaroxaban et l'Apixaban [55]. Le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) est utilisé pour le monitoring du Rivaroxaban et l'Apixaban mais, il existe un problème de standardisation de ce test [55]. Alors En cas de recherche d'anticoagulants circulants, la présence de Rivaroxaban et l'Apixaban peuvent perturber le dRVVT et ainsi le rendre faussement positif [116]. Le TGT est un test très informatif de l'état hémostatique du patient explorant l'ensemble du processus de la coagulation. Il n'est cependant pas utilisable en routine [55].

Le choix de ces tests de monitoring doit être spécifique aux AOD, ces tests doivent être plus utiles ; facile a réalisé et peu coûteux [5].

## **Chapitre VII. Conclusion :**

La prévention et le traitement des accidents thromboemboliques sont en pleine révolution avec la mise sur le marché de nouvelle molécule anticoagulante. Ces molécules administrés per os et agissant directement et spécifiquement sur 2 facteurs de la coagulation : les inhibiteurs directs du facteur X activé pour les “xaban” (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, etc.) et les inhibiteurs directs du facteur II activé pour les "atran" (Ximélagatran [retiré du marché pour toxicité hépatique potentielle] ; Dabigatran).

Ces anticoagulants directs, spécifiques et oraux ont été évalués à ce jour dans 5 indications :

- La prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après une chirurgie orthopédique majeure (prothèse totale de la hanche [PTH] et du genou [PTG] en milieu chirurgical).
- Le traitement de la MTEV.
- La prévention des événements thromboemboliques (ETE) sur fibrillation atriale (FA) non rhumatismale.
- La prévention secondaire des syndromes coronariens aigus (SCA).
- La prévention de la MTEV en milieu médical.
  
- La prise en charge de risque du MTEV est profondément modifiée par l’arrivée de ces nouveaux anticoagulants oraux, utilisés à doses fixes, sans surveillance de l’hémostase. Cependant, il faut noter que les populations incluses dans les études de cette indication sont relativement jeunes – moins de 60 ans en moyenne.

D’autres développements sont en cours de réalisation ou de préparation :

- Comme la prévention des ETE sur prothèse valvulaire cardiaque ou la prévention secondaire des AVC ischémiques d’origine athérotrombotique.
- Même si le risque hémorragique causé par ces traitements est identique ou plus faible qu’avec le traitement de référence, il est urgent de définir quels sont les patients à risque hémorragique en pratique de soins, de développer en parallèle des stratégies de réversion de l’effet anticoagulant obtenu et de développer des antidotes spécifiques [73].

-Des tests qui semblent les plus adaptés pour surveiller les patients traités par les NACO ; ce sont des tests spécifiques :

✓ **Activité anti-IIa pour le Dabigatran :** un des avantages de ce test chromogénique est d'être insensible aux autres troubles de la coagulation. Une étude évaluant l'effet de la lépirudine (autre IDT) sur la mesure de l'activité anti-IIa a montré une corrélation linéaire et une bonne sensibilité. Ces résultats sont assez encourageants quant à l'utilisation potentielle de ce dosage chromogénique pour mesurer l'effet du Dabigatran [53].

✓ **Activité anti-Xa pour le Rivaroxaban et l'Apixaban:** grâce à sa spécificité, sa haute sensibilité, sa linéarité sur une large gamme de concentration et sa bonne disponibilité, la mesure de l'activité anti-Xa semble être le test le plus adapté pour surveiller les patients traités par Rivaroxaban [53].

**Annexe 01** : Principales molécules sources d'interaction médicamenteuses avec les différents AOD, et les précautions d'emploi éventuelles qu'elles impliquent [41].

<b>Molécule</b>	<b>Voie</b>	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>
Amiodarone  Antiplaquettaires	Compétition P-gp	Risque hémorragique augmenté [précaution d'emploi] Risque hémorragique	Risque hémorragique	Risque hémorragique
Aspirine ( $\geq 1$ g par prise et/ou $\geq 3$ g/jour, ou $\geq 500$ mg par		augmenté [prendre en considération] Risque hémorragique	augmenté [prendre en considération] Risque hémorragique	augmenté [prendre en considération] Risque hémorragique
prise en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal)  Aspirine ( $\geq 500$ mg par prise et b 3 g/jour en l'absence		augmenté [contre indication] Risque hémorragique	augmenté [contre indication] Risque hémorragique	augmenté [contre indication] Risque hémorragique
d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal, ou 50 à 375 mg/jour en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal)		augmenté [association déconseillée]	augmenté [association déconseillée]	augmenté [association déconseillée]
Aspirine (50 à 375 mg/jour en l'absence d'antécédent d'ulcère		Risque hémorragique	Risque hémorragique	Risque hémorragique

gastro-duodéal)		augmenté [prendre en considération]	augmenté [prendre en considération] Absence d'effet	augmenté [prendre en considération]
Atorvastatine	Compétition P-gp inhibition CYP3A4			
Carbamazepine	Inducteur P-gp et CYP3A4	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]
Ciclosporine	Compétition P-gp	Absence de données[contre indication]		
Clarithromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]
Digoxine	Compétition P-gp	Absence d'effet	Absence d'effet	Absence d'effet
Diltiazem	Compétition P-gp et faible inhibition CYP3A4			Augmentation mineure de l'ASC
Dronedarone	Compétition P-gp et	Risque hémorragique	Données limitées [association déconseillée]	

	inhibition CYP3A4	augmenté [contre indication]		
Erithromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		Augmentation de l'ASC non cliniquement pertinente	
Fluconazole	Inhibition modérée CYP3A4		Augmentation de l'ASC non cliniquement pertinente	
Héparines de bas poids moléculaire		Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]
Héparine non fractionnée		Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]
Inhibiteurs de pompe à protons		Absence d'effet	Absence d'effet	
Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline		Risque hémorragique augmenté [adaptation éventuelle de la posologie]	Risque hémorragique augmenté [adaptation éventuelle de la posologie]	Risque hémorragique augmenté [adaptation éventuelle de la posologie]
Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine		Risque hémorragique augmenté [adaptation éventuelle de la posologie]		

Inhibiteurs de protease	Incidence sur P-gp et inhibition CYP3A4	Absence de données [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]
Itraconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]
Ketoconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]
Millepertuis	Inducteur P-gp,BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [prendre en considération]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [prendre en considération]
Phénytoïne	Inducteur P-gp,BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]
Posaconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]

Quinidine	Compétition P-gp	Risque hémorragique augmenté [adaptation de la posologie]		Augmentation mineure de L'ASC
Rifampicine	Inducteur P-gP BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]
Tacrolimus	Compétition P-gp	Absence de données [contre indication]		
Verapamil	Compétition P-gp et faible inhibition CYP3A4	Risque hémorragique augmenté [adaptation de la posologie]		Augmentation mineure de l'ASC

## Les références:

- 1) Oger E. Incidence of venous thromboembolism. A community based study in western France. EPI-GETBP study group. Group d'étude de la thrombose de Bretagne occidentale. *Thrombo Haemost* 2000 ; 83 (5): 657-660.
- 2) Richard HW. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 1-4.
- 3) aurent Bertoletti, J.-C. L.A. P. H. (2013). Nouveaux anticoagulants oraux dans le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse. *Presse Med*, 1232–1238.
- 4) ANSM, CNAMTS, HAS. Communiqué de presse NACO - ANSM 27 novembre 2013. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux Pradaxa, Xarelto, Eliquis. 27 novembre 2013.
- 5) Gouin-Thibault I, Mismetti P, Flaujac C, Delavenne X, Laporte S, Lorient MA, Lecompte T. Nouveaux anticoagulants par voie orale : quelle place pour les analyses de biologie médicale ? *Sang Thrombose Vaisseaux* 2011 ; 8-17.
- 6) Samama, M. ( 2010). Deux nouveaux anticoagulants disponibles en2010 — Dabigatran Etxilate et Rivaroxaban :progrès attendus — problèmes posés. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 359—369.
- 7) Samama, M.-M. (2011). Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants. *Journal des Maladies Vasculaires*, 10-15.
- 8) Delavenne, X. (19 juillet 2013). Améliorations pharmacologiques apportées. *presse médicale*, 7.
- 9) T. de Revel, K. D. (2004). Physiologie de l'hémostase. *EMC-Dentisterie*, 71–81.
- 10) Wordpress. Exploration de l'hémostase en pratique dentaire. [En ligne] 5 juin 2013. [votredentiste.wordpress.com/2010/10/11/exploration-de-lhmostase-en-pratique-dentaire/](http://votredentiste.wordpress.com/2010/10/11/exploration-de-lhmostase-en-pratique-dentaire/).
- 11) Schved, J. (1997). De la physiologie A la pharmacologic :les points d'impact des antithrombotiques . *Rev Med interne* , 87-90.
- 12) P. de Moerloose\*, G. R. (2002). Activation et inhibition de la coagulation: que se passe-t-il en cas de coagulopathie intravasculaire disséminée. *Réanimation*, 584-90.
- 13) M.-H. Horellou – C. Flaujac – J. Conard –M.-M. Samama, BIOLOGIE VASCULAIRE. 2010 Traite de médecine vasculaire.
- 14) Aurélien Lebretona, b. G. (JUIN 2012). Les anticorps anti-FVIII et anti-FIX. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* -, 55-62.
- 15) Rauch A, Paris C. Hémostase primaire. EMC - Traité de Médecine Akos 2017;12(4):1-12 [Article 1-1272].
- 16) Fourier\*, F. (2002). Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. *Réanimation*, 341-8.

- 17) BERTHÉLÉMY, S. (janvier 2015). Le bilan d'hémostase et de coagulation. *Actualités pharmaceutiques*, 59-61.
- 18) Brigitte JUDE, S. S. (s.d.). LES THROMBOPHILIES CONSTITUTIONNELLES. Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Cardiologique, CHRU, Lille, 17.
- 19) Aronson DL, Thomas DP. Experimental studies on venous thrombosis: effect of coagulants, procoagulants and vessel contusion. *Thromb Haemost* 1985;54:866—70.
- 20) Thomas D. Venous thrombogenesis. *Br Med Bull* 1994;50:803—12.
- 21) Nawroth PP, Handley DA, Esmon CT, Stern DM. Interleukin 1 induces endothelial cell procoagulant while suppressing cell-surface anticoagulant activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986 ;83 :3460—4.
- 22) Stewart GJ. Neutrophils and deep venous thrombosis. *Haemostasis* 1993 ;23:1.
- 23) Jacoby RC, Owings JT, Holmes J, Battistella FD, Gosselin RC, Paglieroni TG. Platelet activation and function after trauma. *J Trauma* 2001 ; 51:639—47
- 24) Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93—104 [Review]
- 25) Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037—52.
- 26) Buxeraud, J. (2014). Les anticoagulants oraux directs ou AOD. *Actualités pharmaceutiques*, 10.
- 27) Kassis J. Thrombocytopénie : portez une attention particulière à l'héparine. *Ann Biol Clin Qué* 2006 ; 43(2) : 24-27.
- 28) Helley\*, D. (sept.-oct. 2001). Les héparines de bas poids moléculaire. *La Lettre du Pneumologue*, 191-194.
- 29) Hodroge A., Longin-Sauvageon C., Fourel I., Benoit E. and Lattard V. “Biochemical4 characterization of spontaneous mutants of rat VKORC1 involved in the resistance to antivitamin K anticoagulants”. *Arch. Biochem. Biophys.* (2011) **515** ; 14-20
- 30) SIMONNET V, CAMBUS JP, LÉGER P, BONEU B. Antivitamines K : utilisation pratique. *Encycl. Méd. Chir, Hématologie*, 13-022-D, 2003. Dictionnaire VIDAL 2012. Monographies des spécialités pharmaceutiques Coumadine®, Préviscan® et Sintrom®. 88ème édition. Issy-Les-Moulineaux : VIDAL, 2012, 2651 pages.
- 31) Mismetti P, Decousus H. Antivitamine K : principes et règle d'utilisation, posologie. *La Revue du Praticien* 1995 ; 45 :1014- 1017.
- 32) Bontemps F, Fusi C, Naudin-Rousselle P, *et al.* AVK et nouveaux anticoagulants oraux : 1ère partie. *Le Moniteur des pharmacies*. 2013 ; cahier 2 du n° 2966 : 26-31.
- 33) Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ*. 2002; 325. (7372): 1073-1075
- 34) Bounameaux, P. F. (2009). Nouveaux antithrombotiques état des lieux en 2009. *Rev Med Suisse*, 303-7.

- 35) P. Fontana a, \*. J.-L. (2005). Pharmacogénétique et médicaments antiplaquettaires. *La revue de médecine interne*, 725–732.
- 36) Mustapha Zine El Alaoui1\*, A. G. (2020). Antiplaquettaires actuels, en cours de développement et cibles thérapeutiques. *médecine /science* , 348-57.
- 37) Stewart DW, Freshour J. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence. *Ann Pharmacother* 2013;47:63e74.
- 38) Drouet, L. ( octobre-novembre-décembre 2004). La ou les résistances à l’aspirine. *Correspondances en Risque CardioVasculaire*, 159-163.
- 39) Cornuz, N. R. (2006). Place de l’aspirine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Suisse*, 646-51.
- 40) Sartori, F. B. (2014). Savons-nous utiliser correctement l’aspirine faiblement dosée? *Rev Med Suisse* , 2034-8.
- 41) C. Hoffmann a, b. L. (2020). Anticoagulants oraux directs : dans quelles indications Lequel prescrire ? Pour ou contre chez les personnes fragiles et dans les situations atypiques ? Quelle surveillance et gestion des. *la Revue de la médecine interne* , 598-606.
- 42) World Pharma News. Benefits of Pradaxa maintained in difficult to treat patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure. Distil Pharma. [En ligne] 19 juillet 2013. [Citation : 20 septembre 2013.] photo dosages du Pradaxa.  
<http://www.distilInfo.com/pharma/2013/07/19/benefits-of-pradaxa-maintained-in-difficult-totreat-patients-with-atrial-fibrillation-and-symptomatic-heart-failur>
- 43) Siguret1, V. (mars 2013). Dabigatran et examens de biologie médicale V2. *GEHT*, 10.
- 44) Vogel, T., Geny, B., Kaltenbach, G., & Lang, P.-O. (2015). L’anticoagulation dans la fibrillation atriale du sujet âgé : point de vue du gériatre avec un focus sur les anticoagulants oraux directs. *La Revue de Médecine Interne*, 36(1), 22-30.
- 45) Samama, S. M. (2011). Les inhibiteurs directs de la thrombine, l’hirudine, labivalirudine, l’argatroban, et le dabigatran etexilate. *journal des maladies vasculaires* , 24-32.
- 46) Cooray R. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Anaesth Intensive Care Med* 2015 ;16:457—61.
- 47) P. Mismetti\*, S. L. (2009). Dabigatran : données pharmaco-cliniques. *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*, 8–14.

- 48) Heidbuchel H, V. P. (June 2013). Updated European Heart Rhythm Association. *behalf of the European Society of Cardiology*, 41.
- 49) Bayer. Xarelto : two new indications for oral anticoagulant. MIMS. [En ligne] [Citation : 6 octobre 2013.] Photo : Xarelto dosages. [www.mims.co.uk/news/1114096/](http://www.mims.co.uk/news/1114096/).
- 50) Gouin-Thibault1, I. (Octobre 2012 ). RIVAROXABAN ET TESTS DE BIOLOGIE MEDICALE. *GEHT*,
- 51) Samama, M. (2010). Deux nouveaux anticoagulants disponibles en 2010 — Dabigatran Etextilate et Rivaroxaban : progrès attendus — problèmes posés. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 359—369.
- 52) Pernod G, et al. Questions — réponses sur l'utilisation du rivaroxaban pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. *J Mal Vasc* (2012).
- 53) Kubitzka D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59- 7939 — an oral, direct Factor Xa inhibitor — after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 ;61 : 873—80.
- 54) Hill, A. (28/02/13). Eliquis approved by NICE. Pharmafile.
- 55) Yavordios, S. (JUIN 2014). Les nouveaux anticoagulants oraux directs : . *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES*, 51.
- 56) Martin BROUÉ (2014) APIXABAN, NOUVEL ANTICOAGULANT ORAL : REVUE DE PHARMACOLOGIE, ET IMPLICATION POUR LA PRATIQUE OFFICINALE thèse de docteur en pharmacie université de Toulouse.
- 57) Becker, C. R.-J. (18 November 2009). Apixaban: an emerging oral factor Xa inhibitor. *spring* , 146.
- 58) Sié, I. G.-T. (décembre 2013). APIXABAN ET EXAMENS DE BIOLOGIE MEDICALE. *GEHT* , 10.
- 56)Go, E. T. (1997). SURVIVAL ANALYSIS IN PUBLIC HEALTH RESEARCH. *Annu. Rev. Public Health*, 105–34.
- 60) Marie Bachand, S. C.-A. ( 1998). Bulletin terminologique. *Pharmaterm*, 4.
- 61) Landais, C. E.-P.-G. (2008). Aspects methodologiques et statistiques des essais d'équivalence et de non-inferiorite. *Revue d'E' pide'miologie et de Sante' Publique*, 267–277.
- 62)Derzko, B. L. (janvier 2014). Tester les nouveaux les statisticiens et la règlementation . *Statistique et société*, 61-67.
- 63) Éric Vicaut, M. C. (2007). Essais de non-infériorité :quelques principes simples. *Presse Med*, 531–5.

- 64)** A.J. Scheen, P. E. (2012). COMMENT J'EXPLORE ...Une différence de risque de survenue d'un événement dans les études cliniques. *Rev Med Liège*, 597-602.
- 65)** Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G, Hermansson K, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran éxilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost* 2004;2:1573-80.
- 66)** Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi, Rosencher N, Bravo ML, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran éxilate compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:103-11.
- 67)** Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with non valvular atrial fibrillation (PETRO study). *Am J Cardiol* 2007;100:1419-26.
- 68)** Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. for the RE-DEEM investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32:2781-9.
- 69)** Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29-38.
- 70)** Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 2008;6:1313-8.
- 71)** Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364: 806-17.
- 72)** Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostik SP, et al. Oral dabigatran éxilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomised trial. *J Thromb haemost* 2007;5:2718-85.
- 73)** P. Mismetti\*, L. B. (octobre-novembre-décembre 2012). Nouveaux anticoagulants : niveaux de preuve. *La Lettre du Pharmacologue*, 110-118.
- 74)** Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran éxilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24(1):1-9.
- 75)** Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostik SP, et al. dabigatran éxilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double blind, non-inferiority trial. *Lancet* 207;370:949-5.
- 76)** Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants Caitlin Wharin 1, Vicky Tagalakis \*.

- 77)** Nouveaux anticoagulants oraux dans le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse Laurent Bertolletti<sup>1,2,3</sup>, Jean-Christophe Lega<sup>1,4,5</sup>, Nathalie Moulin<sup>3</sup>, Andréa Buchmuller<sup>2,3</sup>, Patrick Mismetti<sup>1,2,3</sup>, Hervé Decousus<sup>1,2,3</sup>.
- 78)** Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):709-18.
- 79)** Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.
- 80)** Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- 81)** Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
- 82)** Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372: 31-9.
- 83)** Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.
- 84)** Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373:1673-80.
- 85)** Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
- 86)** Buller HR, Prins MH, Lensing AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
- 87)** Cohen AT, Spiro TE, Buller HR et al. Extended duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:407-16.
- 88)** Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
- 88)** Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.
- 89)** Alexander JH, Lopes RD, James S et al. for the APRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
- 90)** Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2368-75.
-

- 92)** Becker, C. R.-J. (2010). Apixaban: an emerging oral factor Xa inhibitor. *Thromb Thrombolysis*, 141–146.
- 93)** Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
- 94)** Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.
- 95)** Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APRAISE) trial. *Circulation* 2009;119:2877-85.
- 96)** Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients in the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; epub ahead of print.
- 97)** Ten Cate H. Suivi new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost* 2012;107:803-5.
- 98)** Huber K, Airaksinen KJ, Cuisset T, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: Similarities and dissimilarities between North America and Europe. *Thromb Haemost* 2011;106:569-71.
- 99)** Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010 ;103(6):1116-27.
- 100)** Samama MM, Martinoli J-L, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban an oral, direct factor Xa inhibitor *Thromb Haemost* 2010 ;103(4):815-25.
- 101)** Lindahl T, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost* 2010 ;105(2):371-8.
- 102)** Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol* 2012 ;87(S1):S119–26 .
- 103)** Eerenberg ES, van Es J, Sijpkens MK, et al. New anticoagulants : Moving on from scientific results to clinical implementation. *Ann Med* 2011 ;43(8):606-16.
- 104)** Favaloro EJ, L. G. (2012). The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing. *Biochemia Medica*, 329-41.
- 105)** Freyburger G, Macouillard G, Labrousse S, et al. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: Two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res* 2011 ;127(5):457-65.

- 106)** Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res* 2012 ;130(6):956-66.
- 107)** Miyares MA, Davis K. Newer oral anticoagulants : A review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient. *Am J Health-Syst Pharm* 2012 ;69(17):1473-84.
- 108)** Bellamy, N. R. (2009). Dabigatran (Pradaxa®) : efficacité et tolérance. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 15–22.
- 109)** Bénédicte Dumont, D. F. (2011). Les nouveaux anticoagulants oraux Utilisation actuelle et avenir. *médecine/sciences*, 493-500.
- 110)** Sardar, P. (2015). Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: Insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *International Journal of Cardiology*, 279–287.
- 111)** Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res* 2012 ;129(4):492-8.
- 112)** Gouin-Thibault I, Mismetti P, Flaujac C, et al. Nouveaux anticoagulants par voie orale : quelle place pour les analyses de biologie médicale ? *Sang Thromb Vaiss* 2011 ; 23 (1): 8-17.
- 113)** Nutescu E. Apixaban: a novel oral inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm* 2012 ;69(13):1113-26.
- 114)** Samama MM, Guinet C, Le Flem L. Do new oral anticoagulants require laboratory monitoring? The clinician point of view. *Thromb Res* 2012 ;130(S1):S88–9.
- 115)** Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res* 2012 ;129(4):492-8.
- 116)** Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2011 ;106(5):868-76.