

**THROMBOLYSE INTRAVEINEUSE D'UN INFARCTUS CEREBRAL CHEZ UN PATIENT SOUS
ANTICOAGULANT ORAL DIRECT – PROPOSITIONS DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE
NEUROLOGIE VASCULAIRE (SFNV) ET DU GROUPE FRANÇAIS D'ETUDES SUR
L'HEMOSTASE ET LA THROMBOSE (GFHT)**

Emmanuel Touzé,¹ Yves Gruel,² Isabelle Gouin-Thibault,³ Emmanuel De Maistre,⁴ Sophie Susen,⁵ Pierre Sie,⁶ Laurent Derex.⁷

¹ Normandie Université, UNICAEN, Inserm U919, Unité Neurovasculaire, CHU Côte de Nacre, 14000, Caen

² Service d'Hématologie-Hémostase, Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie UMR CNRS 7292, Hôpital Trousseau, CHRU de Tours et Université François Rabelais, Tours

³ Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Cochin. UMR_S1140, Université Paris Descartes, Paris

⁴ Laboratoire d'Hématologie – Hémostase, CHU Dijon Bourgogne 21079 Dijon cedex

⁵ Département d'Hématologie et Transfusion, CHRU, Cedex 59037 Lille, France.

⁶ Laboratoire d'hématologie, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse, TSA 50032, Toulouse

⁷ Unité Neurovasculaire, Hôpital Neurologique, Hospices Civils, Lyon

AVANT PROPOS

Ce document a été rédigé à l'initiative conjointe de la Société Française de Neurologie Vasculaire (SFNV) et du Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT). La méthodologie appliquée pour rédiger ces propositions fut la suivante : une revue des données de la littérature a été préparée par les rédacteurs et un premier texte rédigé. Après discussion entre les rédacteurs et plusieurs membres du GFHT et de la SFNV, le texte a été amendé et soumis ensuite avant finalisation à relecture par un large panel de membres de nos deux sociétés savantes (voir annexe).

La littérature étant relativement pauvre sur cette question, avec essentiellement de petites séries de cas et une étude rétrospective, aucune recommandation ne peut être émise et les propositions de ce texte sont donc d'un faible niveau de preuve (avis d'experts). Néanmoins, il nous a semblé essentiel de prendre une position relative à la gestion en urgence d'un infarctus cérébral chez un malade traité par un AOD, cette situation étant de plus en plus fréquente.

DONNEES DE LA LITTERATURE ET ARGUMENTAIRE

Introduction

Les anticoagulants oraux sont utilisés dans de nombreuses situations cliniques, soit sur une période déterminée pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, soit au long cours, notamment en prévention des accidents artériels emboliques chez les patients en fibrillation atriale (FA) ou porteurs de prothèses valvulaires. Les antagonistes de la vitamine K (AVK) sont utilisés depuis plus de 60 ans.¹ Plusieurs anticoagulants oraux directs (AOD) ont récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché : anti-IIa (dabigatran) ou anti-Xa (« xabans » : rivaroxaban, apixaban, edoxaban) et ils constituent une alternative aux AVK de plus en plus fréquemment choisie par les prescripteurs,²⁻⁴ pour la FA non valvulaire et les thromboses veineuses.

Les anticoagulants oraux réduisent de façon significative le risque d'accident ischémique cérébral en cas de FA, mais chaque année, 1 à 2% des patients traités présentent un événement cérébral ischémique.⁵ Or, un traitement anticoagulant est théoriquement une contre-indication à un traitement fibrinolytique intraveineux (IV) de l'infarctus cérébral (IC). De plus, dans les essais thérapeutiques ayant validé l'usage du rt-PA dans cette indication, les patients traités par AVK (qui étaient les seuls anticoagulants oraux disponibles à l'époque) n'ont pas été inclus. Cependant, plusieurs études observationnelles ont montré que le rt-PA pouvait être administré sans risque majeur au décours d'un IC lorsque l'INR est $\leq 1,7$,^{6,7} et les recommandations internationales autorisent son utilisation dans cette situation.⁸

En terme d'efficacité, les AOD ont fait la preuve d'une non-infériorité, voire d'une supériorité dans certains sous-groupes, en comparaison aux AVK pour la prévention des accidents ischémiques cérébraux chez les patients en FA.⁴ Ils ont tous été développés sans contrôle par des tests de coagulation pour évaluer l'effet thérapeutique ou ajuster la dose. Cette absence de contrôle biologique de l'effet anticoagulant complique la prise en charge d'un accident hémorragique ou thrombotique. Ainsi, lors d'un accident ischémique cérébral, la décision d'une revascularisation par thrombolyse médicamenteuse chez un patient sous AOD s'avère problématique.^{6,9}

Les effets des AOD sur les tests biologiques sont de mieux en mieux définis et des dosages spécifiques de chaque molécule permettant de mesurer leur concentration plasmatique, sont désormais disponibles. L'arrivée d'antidotes spécifiques devrait aussi

simplifier la prise en charge des malades lors de saignements ou de situations à risque hémorragique. Ce document s'appuie sur les données récentes dans ces domaines pour proposer un algorithme décisionnel provisoire dans l'attente de données cliniques mieux établies.

Pharmacologie des AOD

Comme indiqué dans le tableau 1, certaines propriétés pharmacologiques des AOD sont voisines, comme la demi-vie et le délai d'action. D'autres diffèrent et en particulier la voie d'élimination qui dépend beaucoup plus de la fonction rénale pour le dabigatran que pour les xabans. Un autre point essentiel est l'importante variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques d'AOD quelle que soit la molécule prescrite et la posologie. Cette variabilité dépend de nombreux facteurs intrinsèques (âge, sexe, fonctions rénale et hépatique, polymorphismes génétiques), mais aussi extrinsèques (interactions avec les médicaments inducteurs, inhibiteurs ou substrats du transporteur Pg-P et/ou des cytochromes Cyp3A4).

Tests biologiques

Il n'existe pas de test équivalent à l'INR pour les AVK, qui permettrait d'évaluer de manière fiable l'activité anticoagulante des AOD. Les tests usuels de coagulation (Temps de Quick, dont le résultat est exprimé en France par une valeur en % dite Taux de Prothrombine -TP, Temps de Céphaline avec Activateur -TCA-) sont modifiés, mais de façon variable pour un même AOD selon le type de test, le réactif et l'hémostase du patient, et très différente selon la molécule considérée (tableau 2).^{10, 11} Ces tests ne sont pas standardisés pour évaluer l'effet anticoagulant des AOD et donc inadaptés à leur surveillance biologique.

1) Taux de prothrombine (TP) et Temps de Céphaline avec activateur (TCA)

Si la corrélation de ces tests aux concentrations du médicament est relativement bonne lorsqu'on surcharge *in vitro* un plasma normal avec des quantités connues de médicament, elle devient très imparfaite chez les patients traités.

Le TCA fournit une indication semi-quantitative sur le taux de dabigatran. Selon le réactif et le patient, un TCA normal peut ainsi correspondre à un taux variable de dabigatran, entre 0 et 100 ng/mL. Au-delà, le TCA est allongé sans corrélation étroite à la concentration du médicament, notamment en cas de surdosage pour lequel il existe un effet-plateau. Le temps de Quick (exprimé en TP ou INR) est moins sensible au dabigatran que le TCA.

Le TCA et le TP sont modifiés de façon variable par les xabans et la sensibilité de ces tests, notamment du TP, est très dépendante des réactifs utilisés par le laboratoire. Pour le rivaroxaban et l'edoxaban, le TP est plus sensible que le TCA, mais selon le réactif utilisé et le patient, il peut être normal pour des concentrations significatives de médicament. Par conséquent, un TP normal, même associé à un TCA normal ne permet pas d'exclure la présence d'une concentration résiduelle faible (<50 ng/mL) de rivaroxaban ou d'edoxaban.¹² L'utilisation exclusive de ces tests à la fois peu sensibles et peu spécifiques ne peut donc être recommandée, un allongement pouvant être dû à une autre cause. Enfin, avec la plupart des réactifs, l'apixaban n'a d'effet significatif sur ces deux tests qu'à des concentrations plasmatiques supra-thérapeutiques.

2) Temps de Thrombine (TT) et activité anti-Xa

Ces deux tests ont pour intérêt essentiel de permettre d'exclure la présence du médicament (dabigatran avec le TT, un xaban avec l'activité anti-Xa), ce qui correspond à un arrêt de plusieurs jours du traitement au moment du prélèvement, situation plausible en cas d'accident ischémique sur FA.

Le temps de thrombine (TT) est très sensible au dabigatran. Il est le plus souvent incoagulable sous traitement et s'allonge modérément même à des concentrations plasmatiques très faibles (≤ 30 ng/mL) qui ne présentent pas de risque hémorragique majoré en cas d'acte invasif et, par analogie, probablement pas de risque majoré de transformation hémorragique après une thrombolyse cérébrale. Un TT normal exclut donc de manière fiable la présence de dabigatran, et s'il est allongé de manière mesurable, (≤ 60 sec) il est associé à des taux faibles de dabigatran qui autorisent à discuter la réalisation de la thrombolyse.

Le même raisonnement s'applique à la mesure de l'activité anti-Xa calibrée en U anti-Xa d'héparine/HBPM, qui est très sensible aux xabans, avec des valeurs se situant en général au-delà de la limite supérieure de mesure ($>> 1$ U/mL) pour les concentrations usuelles observées chez les patients traités par les xabans. Une valeur à la limite inférieure de quantification ($\leq 0,1$ U/mL) indique l'absence de médicament et une valeur basse (0,1-0,5 U/mL) est compatible avec la présence de concentrations faibles de xabans (<50-100 ng/mL), qui autorisent à discuter la réalisation de la thrombolyse.

3) Tests de mesure du taux plasmatique du médicament.

La technique de référence est une technique séparative couplée à la spectrométrie de masse (HPLC/MS) calibrée avec des plasmas supplémentés spécifiquement avec le médicament à doser. Cette technique, qui n'est pas facilement disponible 24h/24, sert de comparateur aux techniques d'hémostase, de mise en œuvre plus facile.

Différents tests commercialisés permettent de mesurer spécifiquement les taux plasmatiques de médicaments, exprimés en ng/mL de plasma en utilisant des calibrants et contrôles dédiés. Ces tests sont dérivés du temps de thrombine ou du test à l'écarine pour le dabigatran et des tests d'activité anti-Xa sont disponibles pour les xabans. Ils sont d'exécution rapide et automatisée, permettant de rendre un résultat quantitatif dans un domaine de mesure correspondant aux concentrations retrouvées chez la majorité des patients (50-500 ng/mL). La fiabilité analytique est acceptable pour les valeurs > 30 ng/mL. Ils devraient être déployés dans les laboratoires des établissements accueillant les patients en situation critique et le résultat peut être rendu dans les 30 minutes suivant l'arrivée du prélèvement au laboratoire.

4) Les tests de biologie délocalisés.

Ils sont non spécifiques des AOD, non standardisés et restent du domaine de la recherche.

Données expérimentales de thrombolyse sous AOD

En l'absence de données cliniques solides, les études expérimentales chez l'animal sont importantes à analyser. Une étude menée dans un modèle d'ischémie par monofilament chez la souris a montré que l'association tPA-warfarine augmentait le risque de transformation hémorragique, alors que l'association tPA-dabigatran à une dose supposée équivalente à celle utilisée en clinique n'augmentait pas ce risque.¹³ Des doses plus élevées de dabigatran augmentaient le risque. De même, des données obtenues chez des souris avec ischémie cérébrale, non traitées par tPA, ont suggéré que le dabigatran n'augmentait pas le risque de transformation hémorragique.¹⁴ Dans une autre expérience menée par le même groupe, la réversion des AVK par des concentrés de complexe prothrombinique permet de supprimer l'excès de risque de saignement après tPA.¹⁵

Des expériences similaires menées avec l'apixaban ou le rivaroxaban montrent que le risque de transformation hémorragique est moindre sous AOD que sous AVK après thrombolyse.^{16, 17}

Bien qu'il soit difficile d'extrapoler ces résultats à l'homme, il semble clair que, au delà d'un certain seuil, les AVK augmentent le risque de transformation hémorragique en cas de thrombolyse et on peut faire l'hypothèse d'un effet du même ordre, probablement dépendant de la concentration, avec les AOD.

Expérience clinique de thrombolyse cérébrale sous AOD

L'expérience de thrombolyse IV chez des patients sous AOD reste limitée à une série de 28 patients (tableau 3) réunis dans la revue récente de Cappellari et Bovi, et de 3 cas publiés en 2015,^{18, 19} et à un registre multicentrique.²⁰ Dans la revue de Cappellari et Bovi, 18 patients recevaient du dabigatran, 12 du rivaroxaban et 1 de l'apixaban. Dans la majorité des cas, l'indication du traitement anticoagulant était une FA à haut risque. Dans quelques cas, la prise d'un AOD n'était pas connue au moment de l'admission et de la thrombolyse, et l'absence d'anomalie franche sur les tests de coagulation a conduit à réaliser le traitement. Cependant, dans la majorité des observations, ni les arguments qui ont amené à initier une thrombolyse malgré une prise récente du médicament, ni les résultats des tests de coagulation usuels en l'absence de résultat de tests spécifiques, ne sont rapportés. Un temps de thrombine modifié (Hémoclot®) a été réalisé chez 5 patients sous dabigatran, et un test spécifique anti-Xa chez 4 patients sous rivaroxaban. Le TCA était normal ou peu allongé chez la plupart des patients. Deux patients, sous dabigatran, ont présenté une hémorragie intracrânienne fatale. Aucun saignement majeur n'a été observé chez les autres patients. Une série de 5 autres patients sous dabigatran et traités avec du t-PA a été récemment publiée, sans détail sur les caractéristiques individuelles et aucun n'a présenté une hémorragie intracrânienne symptomatique.¹⁹

Dans une étude collaborative menée sur 9457 patients thrombolysés ou traités par voie endovasculaire, 78 étaient traités par un AOD (rivaroxaban=47 ; dabigatran=29 ; apixaban=2) au moment de l'admission.²⁰ 51 d'entre eux ont reçu une thrombolyse IV associée dans 6 cas à un traitement endovasculaire; les autres ont eu un traitement endovasculaire seul. Le taux d'hémorragie symptomatique était de 2,6% (2/76) en critère ECASS-II et de 3,9% (3/76) en critère NINDS. Ces taux ne différaient pas de ceux observés chez des patients sous AVK avec un INR médian à 1,3 (6,5% et 9,3%, respectivement) ni de ceux chez les patients sans traitement anticoagulant (5,0% et 7,2%, respectivement). Cependant, le taux de traitement endovasculaire était plus élevé chez les patients sous AOD. Chez 22 des patients sous rivaroxaban, un taux d'AOD<100 ng/mL (moyenne : 21 ng/mL IQR 8-23 ng/mL) a constitué un critère de décision de traitement.

Considérant cette expérience clinique limitée, il est difficile d'établir des critères formels permettant d'identifier les patients chez qui la thrombolyse peut être réalisée.

Place des antidotes

Chez un patient sous AVK vu dans un délai compatible avec une thrombolyse, il n'est pas recommandé d'essayer de restaurer une coagulation normale par l'apport de facteurs de coagulation en raison d'un risque thrombotique potentiel, même si il existe quelques expériences isolées.²¹ De même, chez un patient sous AOD, l'administration de médicaments procoagulants (concentrés de complexes prothrombiniques, activés ou non) est contre-indiquée. En revanche, la place des antidotes spécifiques doit être discutée.

- Patients traités par dabigatran

L'idarucizumab, premier antidote spécifique d'un AOD, est un anticorps monoclonal dont l'affinité pour le dabigatran est 350 fois celle de la thrombine. Cet antidote permet une neutralisation immédiate et complète de l'action du dabigatran. A l'inverse des concentrés de complexe prothrombinique, du fait de son mécanisme d'action, l'idarucizumab ne possède théoriquement aucun effet pro-thrombotique. Après des expériences menées chez des sujets sains,^{22, 23} les données des 90 premiers patients traités par idarucizumab ayant une hémorragie majeure ou nécessitant une chirurgie en urgence, ont été récemment rapportées.^{24, 25} La réversion biologique complète a été obtenue chez 88 à 98% des patients selon le critère utilisé. Le délai médian d'arrêt du saignement a été de 11h et chez les 36 patients ayant nécessité une chirurgie, l'hémostase a été jugée comme normale chez 92% d'entre eux. Un rebond de concentration plasmatique du médicament après quelques heures a été observé chez les patients dont les taux plasmatiques étaient très élevés avant l'administration de l'antidote. Cette observation a été confirmée en dehors des essais cliniques (D Smadja, HEGP, communication personnelle). Bien que dans le cas d'un infarctus cérébral, il soit attendu des concentrations plasmatiques d'anticoagulant plutôt faibles qu'élevées, ceci amène à recommander une surveillance biologique de l'hémostase dans les 24h suivant l'administration de l'antidote.

En l'absence de données cliniques dans le cas particulier de la thrombolyse cérébrale, les données ne permettent pas de savoir si avant une thrombolyse chez un malade sous dabigatran, l'idarucizumab serait administré avec un rapport bénéfice/risque satisfaisant. Toutefois, l'idarucizumab (Praxbind®) a récemment obtenu une autorisation de mise sur le

marché dans deux situations chez les patients traités par dabigatran : les saignements majeurs menaçant le pronostic vital ou fonctionnel et la préparation à un acte invasif urgent à haut risque hémorragique. La prise en charge d'un infarctus cérébral, par thrombolyse médicamenteuse et/ou thrombectomie, ne peut formellement être rattachée à aucune de ces catégories. Cependant, au regard du risque de transformation hémorragique après thrombolyse, complication dont la fréquence et la gravité sont majorées par un traitement anticoagulant, la thrombolyse peut être assimilée à un acte invasif médical urgent, à haut risque hémorragique menaçant le pronostic vital ou fonctionnel. Au regard du bénéfice attendu d'une reperméabilisation rapide, il est licite de proposer de neutraliser l'effet anticoagulant du médicament lorsque l'on dispose d'un antidote immédiatement efficace et non thrombogène. Ceci peut donc être discuté dans le cas d'une prise récente du dabigatran et/ou si le taux de dabigatran est suffisamment élevé pour contre indiquer la thrombolyse IV, en l'absence d'alternative à celle-ci. Deux observations de thrombolyse intraveineuse après administration d'idarucizumab chez des patients n'ayant pas d'occlusion proximale ont été récemment rapportées, sans complication hémorragique ou thrombotique.^{26, 27}

- Patients traités par un xaban

L'andexanet α , inhibiteur des anti-Xa directs (xabans) et indirects (HBPM, fondaparinux) est en cours d'évaluation.²⁸ Il pourrait être proposé pour neutraliser un xaban avant la thrombolyse dans les mêmes conditions que l'idarucizumab pour le dabigatran, mais au moment de la rédaction de ce texte, ce produit n'est pas disponible. L'administration de ce médicament chez le volontaire sain s'accompagne d'un signal prothrombotique biologique (élévation transitoire des D-Dimères et du peptide d'activation de la prothrombine), en possible relation avec son mécanisme d'action.²⁹ De ce fait, son utilisation chez un patient victime d'un infarctus cérébral ne peut être envisagée par simple assimilation à la prise en charge d'un accident hémorragique, en l'absence de données spécifiques à cette situation. Jusqu'à preuve de sa parfaite tolérance, il est contre-indiqué au même titre que les médicaments procoagulants (concentrés de complexes prothombiniques, activés ou non).

PROPOSITION D'UN ALGORITHME DECISIONNEL

Alors que chez un patient qui ne reçoit pas de traitement anticoagulant oral, il est possible de démarrer une thrombolyse IV sans attendre les résultats des tests d'hémostase, ces derniers sont essentiels en cas de traitement connu par un AOD ou d'interrogatoire impossible. Le cas du patient non interrogeable est particulièrement critique avec les AOD, dans la mesure où les tests usuels de coagulation peuvent n'être que très peu perturbés. Plusieurs recommandations d'experts ont été publiées, mais elles sont dans l'ensemble imprécises et aucun algorithme décisionnel n'a été validé par un essai clinique.^{6, 9, 30, 31} **Tout établissement hospitalier réalisant des thrombolyse intraveineuses devrait pouvoir disposer des dosages spécifiques des AOD, avec un résultat rendu dans les 30 minutes.**

Si le traitement par AOD est connu, les éléments à prendre en compte sont (figure 1):

- Le type d'établissement dans lequel le patient est (ou peut être) admis ;
- L'heure de la dernière prise ;
- La fonction rénale (clairance de la créatinine évaluée selon la méthode de Cockcroft et Gault) ;
- L'existence ou non d'une occlusion d'une artère intracrânienne proximale ;
- La concentration plasmatique de l'AOD mesurée avec un test spécifique. A défaut, les résultats combinés des tests biologiques usuels, TP, TCA, et TT avec le dabigatran, TP, TCA et activité anti-Xa HBPM/HNF avec les xabans peuvent être des indicateurs de la présence d'un AOD, plus ou moins fidèles selon l'AOD.

Si la notion de prise d'AOD est connue au moment de la régulation, il apparaît préférable d'orienter le patient vers un centre hospitalier qui dispose de l'accès à la neuroradiologie interventionnelle si le délai de prise en charge est peu ou pas allongé.

Dans le cas de l'administration d'un antidote, il est important de procéder à la thrombolyse immédiatement après celle de l'antidote pour éviter que la correction brutale de l'anticoagulation du patient venant de faire un évènement thrombotique ne conduise à une extension de la thrombose.

1) Etablissement de recours disposant des dosages spécifiques des AOD et d'un plateau de neuroradiologie interventionnelle

a) Quel que soit l'AOD, si la dernière prise remonte à **48 heures ou plus** (soit en moyenne 4 demi-vies) avec une clairance de la créatinine >50 mL/min selon la formule de Cockcroft & Gault, le taux de médicament est probablement très faible, sinon nul. Il est inutile d'attendre les résultats des tests biologiques pour prendre une décision. La thrombolyse est envisageable d'emblée. Elle est associée à une thrombectomie mécanique si indiquée.

b) Quel que soit l'AOD, si la dernière prise remonte à **moins de 12 heures**, le taux de médicament est probablement élevé. Il est inutile d'attendre les résultats des tests biologiques pour prendre une décision.

-En cas d'occlusion d'artère proximale accessible à un traitement endovasculaire, les 2 options sont :

Thrombectomie mécanique d'emblée

Si dabigatran, réversion par l'antidote, puis thrombolyse, associée à la thrombectomie mécanique.

-En l'absence d'occlusion d'artère proximale accessible à un traitement endovasculaire, les 2 options sont:

Traitement thrombolytique en fonction des résultats des tests biologiques (figure 2), mais la probabilité d'avoir un taux faible d'AOD est minime.

Si dabigatran, réversion par l'antidote, puis thrombolyse.

c) Quel que soit l'AOD, si le délai entre la dernière prise est **inconnu** (patient non informatif) ou **entre 12 et 48h**, ou si la clairance de la créatinine est <50 mL/min, la concentration résiduelle de la molécule n'est pas prédictible. La thrombolyse n'est pas possible d'emblée.

- En cas d'occlusion d'artère proximale accessible à un traitement endovasculaire, les 3 options sont :

Thrombectomie mécanique d'emblée

Dosage de l'AOD puis traitement thrombolytique en fonction du taux d'AOD (figure 2) associé à une thrombectomie mécanique

Si dabigatran, réversion par l'antidote (avec ou sans tests biologiques préalables), puis thrombolyse, associée à une thrombectomie mécanique.

- En l'absence d'occlusion d'artère proximale accessible à un traitement endovasculaire, les 2 options sont :

Dosage de l'AOD puis traitement thrombolytique en fonction du taux d'AOD (figure 2)

Si dabigatran, réversion par l'antidote, puis thrombolyse IV

Dans le cas où l'antagoniste est administré sans que le taux circulant de l'AOD soit connu (à ce jour, option limitée à idarucizumab pour dabigatran), il existe une probabilité non négligeable d'administrer l'antidote alors que le taux de médicament est faible ou nul.

2) Etablissement ne disposant pas d'un plateau de neuroradiologie interventionnelle (UNV de territoire ou site de télémédecine)

a) Quel que soit l'AOD, si la dernière prise remonte à **48 heures ou plus** (soit en moyenne 4 demi-vies) avec une clairance de la créatinine >50 mL/min selon la formule de Cockcroft & Gault, le taux de médicament est probablement très faible, sinon nul. La thrombolyse est envisageable d'emblée. Elle est suivie d'une thrombectomie mécanique si besoin après transfert vers un centre de recours.

b) Quel que soit l'AOD, si la dernière prise remonte à **moins de 12 heures**, le taux de médicament est probablement élevé.

- En cas d'occlusion d'artère proximale accessible à un traitement endovasculaire, les 3 options sont:

Thrombectomie d'emblée après transfert vers un centre de recours, si le transfert peut être réalisé très rapidement dans un délai compatible avec le traitement.

En l'absence d'alternative, un traitement thrombolytique peut être envisagé en fonction des résultats des tests biologiques (figure 2), mais la probabilité d'avoir un taux faible d'AOD est minime.

Si dabigatran, réversion par l'antidote, puis thrombolyse, puis thrombectomie mécanique après transfert vers un centre de recours.

- En l'absence d'occlusion d'artère proximale accessible à un traitement endovasculaire, les 2 options sont :

Traitement thrombolytique en fonction des résultats des tests biologiques (figure 2), mais la probabilité d'avoir un taux faible d'AOD est minime.

Si dabigatran, réversion par l'antidote, puis thrombolyse IV.

c) Quel que soit l'AOD, si le délai entre la dernière prise est **inconnu** (patient non informatif) ou **entre 12 et 48h**, ou si la clairance de la créatinine est <50 mL/min, la concentration résiduelle de la molécule n'est pas prédictible. La thrombolyse n'est pas possible d'emblée.

- En cas d'occlusion d'artère proximale accessible à un traitement endovasculaire, les 3 options sont :

Thrombectomie d'emblée après transfert vers un centre de recours, si le transfert peut être réalisé très rapidement dans un délai compatible avec le traitement.

Dosage de l'AOD puis traitement thrombolytique en fonction du taux d'AOD ou des résultats des tests usuels si les dosages spécifiques ne sont pas disponibles (figure 2), puis thrombectomie mécanique après transfert vers un centre de recours.

Si dabigatran, réversion par l'antidote, puis thrombolyse (mais il y a une probabilité non négligeable d'administrer l'antidote alors que le taux de médicament est faible), puis thrombectomie mécanique après transfert vers un centre de recours.

- En l'absence d'occlusion d'artère proximale accessible à un traitement endovasculaire, les 2 options sont :

Dosage de l'AOD puis traitement thrombolytique en fonction du taux d'AOD ou des résultats des tests usuels si les dosages spécifiques ne sont pas disponibles (figure 2)

Si dabigatran, réversion par l'antidote, puis thrombolyse (mais il y a une probabilité non négligeable d'administrer l'antidote alors que le taux de médicament est faible).

L'algorithme de décision en fonction des résultats des tests biologiques est présenté dans la figure 2.

1) Les dosages spécifiques sont disponibles

L'étude rétrospective des cas cliniques rapportés (tableau 3 et Seiffge *et al.*²⁰) suggère que, lorsque le taux du médicament est <50 ng/mL, le risque d'hémorragie intracrânienne secondaire à la thrombolyse IV n'est pas supérieur à celui observé chez des patients ne recevant pas d'anticoagulant. Aucun cas n'a été rapporté chez des patients ayant des taux >100 ng/mL, et il est prudent, provisoirement, de récuser l'indication dans cette situation si un antidote n'est pas disponible. Entre 50 et 100 ng/mL, un très petit nombre de patients ont bénéficié d'une thrombolyse sans complications hémorragiques. Dans cette situation, la décision doit être discutée, en fonction du bénéfice-risque individuel et de la possibilité d'une thrombectomie.

2) Les dosages spécifiques ne sont pas disponibles

En l'absence de mesure spécifique du taux dans les délais, les tests usuels de coagulation (TP, TCA) peuvent être utilisés, mais il s'agit d'une solution dégradée (figure 2). La normalité de ces tests permet d'exclure la présence de dabigatran ou rivaroxaban à forte concentration (mais pas apixaban qui ne retentit pas sur la mesure du TP, TCA aux concentrations habituelles). D'autre part, ces tests peuvent être allongés pour une autre raison que la présence d'AOD (atteinte hépatique par exemple) et le traitement thrombolytique sera exclu alors que l'utilisation des tests spécifiques aurait autorisé ce traitement chez une certaine proportion de patients.

- Si le TCA et le TP sont tous deux normaux (généralement définis par un ratio M/T $\leq 1,20$ pour le TCA et $TP \geq 70\%$), la probabilité d'avoir une faible concentration résiduelle de rivaroxaban et dabigatran est forte mais non absolue. Pour l'apixaban, le TP et le TCA ne sont pas interprétables. Pour l'edoxaban, les données sont insuffisantes.
- Il convient de réaliser systématiquement en parallèle un temps de thrombine (TT) pour le dabigatran, ou une mesure d'activité anti-Xa HBPM/HNF pour les xabans. Si le TT est normal, la concentration de dabigatran est nulle et si le TT est mesurable (<60 s), elle est très faible. De même, si l'activité anti-Xa est $\leq 0,1$ UI/mL, la concentration de xaban est nulle, et elle est très faible entre 0,1 et 0,5 UI/mL. Dans ces conditions, la thrombolyse peut être envisagée.

- Au-delà de ces seuils (TT > 60 s, activité anti-Xa > 0,5 UI/mL), et/ou si le TP ou le TCA sont anormaux, la thrombolyse ne peut être recommandée sans connaître la concentration de l'AOD.

CONCLUSIONS

Les conditions de la thrombolyse IV chez un patient traité par un AOD ne peuvent faire l'objet d'aucune recommandation de niveau de preuve suffisant, mais l'expérience clinique disponible suggère qu'elle est possible chez des patients sélectionnés en fonction du délai écoulé depuis la dernière prise du médicament, de la concentration du médicament, qui doit être disponible en urgence dans tous les centres traitant les AVC, et la possibilité ou non d'une alternative non médicamenteuse (thrombectomie mécanique). L'utilisation des antidotes, actuellement restreinte à l'idarucizumab pour le dabigatran, bien que non validée formellement, permet probablement d'élargir les indications. Cependant, leur utilisation doit suivre des règles strictes et autant que possible reposer sur les résultats des dosages spécifiques des AOD.

La mise en place d'un protocole local de prise en charge des patients présentant un accident ischémique cérébral sous AOD est souhaitable, en impliquant les biologistes. Le délai de rendu des résultats ne peut être respecté que si le biologiste est prévenu de l'urgence, avant la réception des tubes sanguins.

Enfin, il est important que tous les patients traités par un AOD ayant une recanalisation médicamenteuse ou mécanique soient inclus dans un registre prospectif.

Remerciements au Groupe de lecture

SFNV

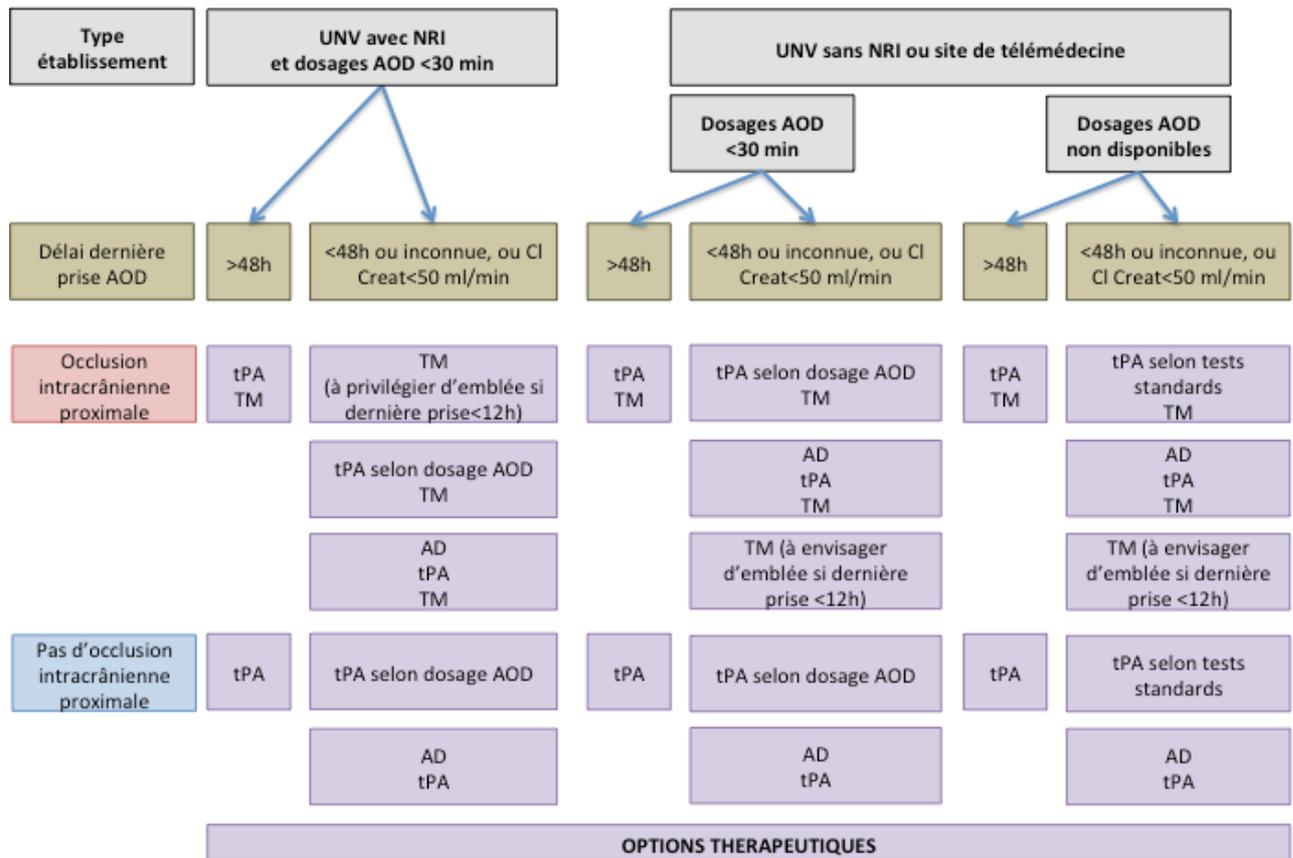
Membres du bureau: S Timsit, H Chabriat, I Sibon, P Niclot, B Guillon, C Cognard.

Membres: S Alamowitch (représentante SFN), JF Albucher, Y Béjot, C Cordonnier, S Debiais, S Deltour, M Giroud, M Hommel, B Lapergue, MH Mahagne, JL Mas, M Mazighi, T Moulin, JP Neau, M Obadia, T Ronzière, Y Samson, A Triquenot, F Woimant, V Wolf, M Zuber

GFHT

JF Schved, P Morange, G Pernod, V Siguret, P Fontana, A Godier, D Lasne, D Smadja

Figure 1 – Algorithme décisionnel pour la recanalisation chez un patient sous AOD ayant un infarctus cérébral.



Légende

AD=antidote (à ce jour seul l'idarucizumab est disponible)

AOD=anticoagulant oral direct

tPA=thrombolyse intraveineuse par tPA

TM=thrombectomie mécanique

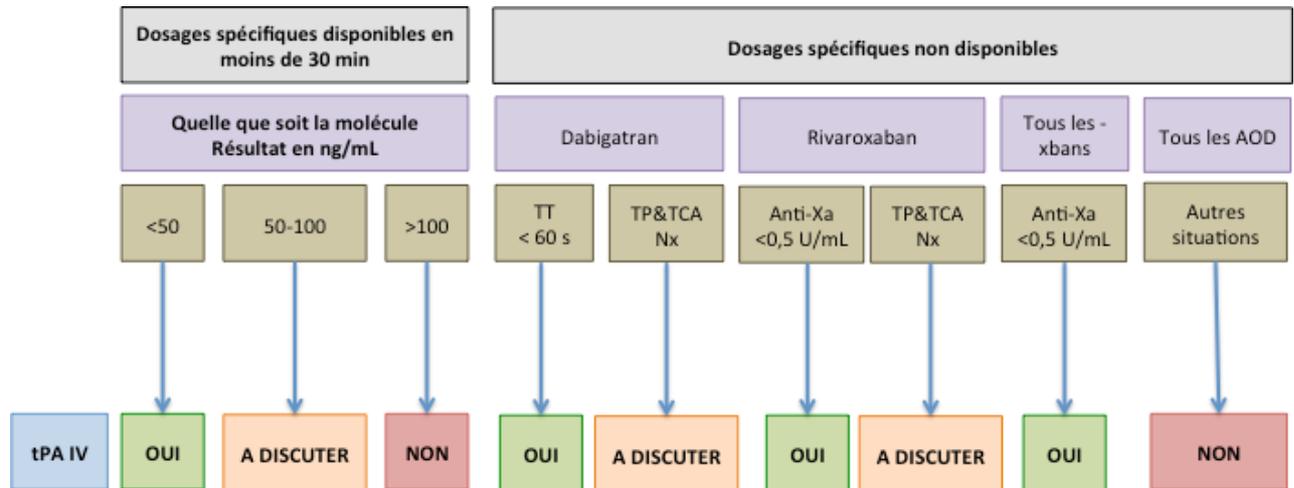
ClCr=clairance de la créatinine (formule Cockcroft)

?=horaire de la dernière prise inconnue

NRI ; neuroradiologie interventionnelle

UNV unité neurovasculaire

Figure 2 – Algorithme décisionnel pour la thrombolyse chez un patient sous AOD ayant un infarctus cérébral.



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

Nx = normaux

REFERENCES

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-867
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (esc). *Eur Heart J.* 2010;31:2369-2429
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the esc guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 esc guidelines for the management of atrial fibrillation * developed with the special contribution of the european heart rhythm association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-2747
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2013
5. Touze E, Ciocanu D. [stroke in atrial fibrillation patients already on oral anticoagulant: What more can be done?]. *Presse Med.* 2014;43:784-788
6. Diener HC, Foerch C, Riess H, Rother J, Schroth G, Weber R. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. *Lancet Neurol.* 2013;12:677-688
7. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Jama.* 2012;307:2600-2608
8. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2013;44:870-947
9. Epple C, Steiner T. Acute stroke in patients on new direct oral anticoagulants: How to manage, how to treat? *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:1991-2001
10. Cuker A, Husseinzadeh H. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: A systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;39:288-294
11. Mullier F, Douxfils J, Tamigniau A, Dogne JM, Horellou MH, Flaujac C, et al. [non-vka oral anticoagulants: An update for the clinical biologists]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2015;73:333-344
12. Francart SJ, Hawes EM, Deal AM, Adcock DM, Gosselin R, Jeanneret C, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *Thromb Haemost.* 2014;111:1133-1140
13. Pfeilschifter W, Bohmann F, Baumgarten P, Mittelbronn M, Pfeilschifter J, Lindhoff-Last E, et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator under dabigatran anticoagulation in experimental stroke. *Annals of neurology.* 2012;71:624-633
14. Bohmann F, Mirceska A, Pfeilschifter J, Lindhoff-Last E, Steinmetz H, Foerch C, et al. No influence of dabigatran anticoagulation on hemorrhagic transformation in an experimental model of ischemic stroke.

15. Pfeilschifter W, Spitzer D, Pfeilschifter J, Steinmetz H, Foerch C. Warfarin anticoagulation exacerbates the risk of hemorrhagic transformation after rt-pa treatment in experimental stroke: Therapeutic potential of pcc. *PloS one*. 2011;6:e26087
16. Kono S, Yamashita T, Deguchi K, Omote Y, Yunoki T, Sato K, et al. Rivaroxaban and apixaban reduce hemorrhagic transformation after thrombolysis by protection of neurovascular unit in rat. *Stroke*. 2014;45:2404-2410
17. Ploen R, Sun L, Zhou W, Heitmeier S, Zorn M, Jenetzky E, et al. Rivaroxaban does not increase hemorrhage after thrombolysis in experimental ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34:495-501
18. Cappellari M, Bovi P. Intravenous thrombolysis for stroke in patients taking non-vka oral anticoagulants: An update. *Thromb Haemost*. 2015;114:440-444
19. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Bavarsad Shahripour R, Jones GM, Alexandrov AV, Zand R. Safety of intravenous thrombolysis among stroke patients taking new oral anticoagulants-case series and systematic review of reported cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:2685-2693
20. Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, Bejot Y, Turc G, Ikenberg B, et al. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: Impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation*. 2015;132:1261-1269
21. Chausson N, Aghasaryan M, Soumah D, Altarcha T, Smadja D. Reversal of vitamin k antagonist therapy by prothrombin complex concentrate before thrombolysis for acute stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2013;3:95-96
22. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113:943-951
23. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: A randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;386:680-690
24. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, et al. Design and rationale for re-verse ad: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;114:198-205
25. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-520
26. Berrouschot J, Stoll A, Hogh T, Eschenfelder CC. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. *Stroke*. 2016
27. Schafer N, Muller A, Wullner U. Systemic thrombolysis for ischemic stroke after antagonizing dabigatran with idarucizumab-a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016
28. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor xa. *Nat Med*. 2013;19:446-451
29. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015;373:2413-2424

30. Kate M, Szkotak A, Witt A, Shuaib A, Butcher K. Proposed approach to thrombolysis in dabigatran-treated patients presenting with ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:1351-1355
31. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke.* 2014;9:627-632
32. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated european heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015
33. De Smedt A, De Raedt S, Nieboer K, De Keyser J, Brouns R. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran. *Cerebrovascular diseases.* 2010;30:533-534
34. Casado-Naranjo I, Calle ML, Falcon A, Serrano A, Portilla JC, Ramirez-Moreno JM. Intravenous thrombolysis for acute stroke in patients with cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:1404-1405
35. Matute MC, Guillan M, Garcia-Caldentey J, Buisan J, Aparicio M, Masjuan J, et al. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *Thromb Haemost.* 2011;106:178-179
36. Marrone LC, Marrone AC. Thrombolysis in an ischemic stroke patient on dabigatran anticoagulation: A case report. *Cerebrovascular diseases.* 2012;34:246-247
37. Lee VH, Connors JJ, Prabhakaran S. Intravenous thrombolysis in a stroke patient taking dabigatran. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21:916 e911-912
38. Sangha N, El Khoury R, Misra V, Lopez G. Acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator in a patient taking dabigatran with radiographic evidence of recanalization. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21:917 e915-918
39. Jayathissa S, Gommans J, Harper P. Stroke thrombolysis in patients taking dabigatran. *Intern Med J.* 2013;43:826-828
40. Fluri F, Heinen F, Kleinschnitz C. Intravenous thrombolysis in a stroke patient receiving rivaroxaban. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2013;3:153-155
41. Breuer L, Huttner HB, Kiphuth IC, Ringwald J, Hilz MJ, Schwab S, et al. Waiting for platelet counts causes unsubstantiated delay of thrombolysis therapy. *Eur Neurol.* 2013;69:317-320
42. Kawiorski MM, Alonso-Canovas A, de Felipe Mimbbrera A, Sainz de la Maza S, Alvarez-Velasco R, Zarza B, et al. Successful intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke in a patient on rivaroxaban treatment. *Thromb Haemost.* 2014;111:557-558
43. van Hooff RJ, Nieboer K, De Smedt A, Yperzeele L, Jochmans K, De Keyser J, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in a patient treated with rivaroxaban. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;122:133-134
44. Tabata E, Yasaka M, Wakugawa Y, Okada Y. Recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-pa) therapy in an acute stroke patient taking dabigatran etexilate: A case report and literature review. *Intern Med.* 2014;53:1515-1517
45. Seiffge DJ, Traenka C, Gensicke H, Tsakiris DA, Bonati LH, Peters N, et al. Intravenous thrombolysis in stroke patients receiving rivaroxaban. *Eur J Neurol.* 2014;21:e3-4
46. Bornkamm K, Harloff A. Safe intravenous thrombolysis in acute stroke despite treatment with rivaroxaban. *J Clin Neurosci.* 2014;21:2012-2013

47. Ishihara H, Torii H, Imoto H, Oka F, Sadahiro H, Suzuki M. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with rivaroxaban. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:e457-459
48. Korya D, Dababneh H, Moussavi M, Panezai S, Noor E, Kirmani JF. Intravenous thrombolysis in a patient using factor xa inhibitor. *J Vasc Interv Neurol.* 2014;7:1-4
49. Neal AJ, Campbell BC, Chandratheva A, Hand PJ, Davis SM. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in the setting of rivaroxaban use. *J Clin Neurosci.* 2014;21:2013-2015
50. Inaishi J, Nogawa S, Mano Y, Yoshizaki T, Okada S. [successful thrombolysis without hemorrhage in a patient with cardioembolic stroke under dabigatran treatment-a case report and review of literature]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2014;54:238-240
51. Govindarajan R, Galvez N. Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (r-tpa) safe in patients on dabigatran? *J Vasc Interv Neurol.* 2014;7:21-22
52. De Smedt A, Cambron M, Nieboer K, Moens M, Van Hooff RJ, Yperzeele L, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with apixaban. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society.* 2014;9:E31
53. Landais A, Ginoux C. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a patient receiving rivaroxaban. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:e73-74
54. Nardetto L, Tonello S, Zuliani L, Giometto B. Intravenous thrombolysis for acute stroke in a patient on treatment with rivaroxaban. *Neurol Sci.* 2015;36:2291-2292

Tableau 1 – Pharmacologie des AOD (d'après 32)

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Bio-disponibilité	3-7%	52%	67%	66% sans aliment 100% avec aliment
Demi-vie	12-17h	12h	9-11h	5-9h (sujet jeune) 11-13h (sujet âgé)
Délai d'action	2h	1-4h	1-2h	2-4h
Pro-drogue	Oui	Non	Non	Non
Elimination non rénale/rénale	20/80%	73/27%	50/50%	65/35%
Transport par PgP	Oui	Oui	Oui	Oui
Métabolisme hépatique (CYP3A4)	Non	Oui	Oui	Oui
Absorption avec aliments	Pas d'effet	Pas d'effet	+6-22%	+39%
Recommandation de prise avec alimentation	Non	Non	Non	Oui
Concentrations plasmatiques usuelles ng/mL				
Cmax (2-4h)	175 (117-275)*	171 (91-321)**	294 (116)***	249 (184-343)*
Cmin (12 h)	91 (61-143)*	103 (41-230)**	ND	ND
Cmin (24 h)	ND	ND	ND	44 (12-137)*

*10-90ème percentiles – ** 5-95ème percentiles – *** mean (SD) – ND : non déterminé

Tableau 2 – Effets des AOD sur les tests de coagulation.^{11,12}

Test	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
TCA	↑↑	↔↔	↑	↑ à ↔↔
TP	↓	↔↔	↓	↓ à ↓↓
INR	↑	↑↔↔	↑	↑ à ↑↑
TT et dérivés	↑↑↑↑	↔↔	↔↔	↔↔
Activité anti-Xa	↔↔	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑

↔↔ aucun effet

↑ augmentation ↓ diminution du TP

TCA=temps de céphaline avec activateur – TP=taux de prothrombine – (%) – INR: International Normalized Ratio – TT=temps de thrombine

Tableau 3 – Revue des cas de thrombolyse IV de patients sous AOD (sans antidote).

Référence	Age /Sexe	Délai symptômes-thrombolyse	NIHSS	AOD (dosage, mg), n prises	Délai dernière prise-thrombolyse	TCA (s)	TP/INR	TT (s)	Test spécifique	Complication hémorragique
De Smedt, 2010 ³³	46/F	4h30	19	D (?) x 2	7h	34,8	87%/1,2	NR	NR	Non
Casado-Naranjo, 2011 ³⁴	62/H	3h	18	D (110) x 2	6h	37,1	NR/1,3	14,6	NR	HIC et décès
Matute, 2011 ³⁵	76/F	2h	4	D (220) x 1	15h	30,6	11,4s/1,0	NR	NR	Non
Marrone, 2012 ³⁶	73/H	2h	14	D (110) x 2	9h	38,0	NR/1,1	NR	NR	Non
Lee, 2012 ³⁷	64/M	3h30	8	D (150) x 2	NR	37,6	NR/1,1	NR	NR	Non
Sangha, 2012 ³⁸	51/M	2h30	15	D (150) x 2	16h	30,7	NR/1,1	26,4	NR	Non
Pfeilschifter, 2013 ¹³	77/F	1h30	15	D (150) x 2	Inconnu	20,0	NR/1,1	20	NR	Non
Jayathissa, 2013 ³⁹	67/M	2h	NR	D (150) x 2	Inconnu	28,0	NR/NR	NR	NR	HIC et décès
Fluri, 2013 ⁴⁰	83/M	3h30	9	R (15) x 1	21h	41,9	NR/1,4	18,9	<seuil	Non
Breuer, 2013 ⁴¹	48/M	1h10	NR	D (150) x 2	9h	NR	NR	NR	0 ng/ml	Non
Kawiorski, 2014 ⁴²	83/F	4h	18	R (15) x 1	22h	36,9	10,7/0,9	NR	NR	Non
Van Hooff, 2014 ⁴³	80/M	2h15	19	R (20) x 1	24h	29,4	44%/1,8	NR	NR	Hématurie mineure
Kate, 2014 ³⁰	61/M	2h	2	D (150) x 2	10h	N	N	N	NR	Non
Tabata, 2014 ⁴⁴	79/M	1h45	10	D (110) x 2		37	1,3	NR	NR	Non
Seiffge, 2014 ⁴⁵	74	NR	12	R (20) x 1	18h	25,0	83%/1,1	15	10 ng/ml	Non
	78	NR	8	R (20) x 1	22h	29,0	62%/1,3	18	67 ng/ml	Non
Bornkamm, 2014 ⁴⁶	81/M	3h15	19	R (20) x 1	24-26h	N	N		NR	Non
Ishihara, 2014 ⁴⁷	80/M	2h	10	R (10) x 1	6h	46,0	22,6s/2,0	NR	NR	Non
Korya, 2014 ⁴⁸	71/M	NR	7	R (?)	>4h	31,6	15,1s/1,2	NR	NR	Non
Neal, 2014 ⁴⁹	79/F	3h05	27	R (20) x 1	15-17h	23	NR/1,1	NR	25 ng/ml	Non
Inaishi, 2014 ⁵⁰	72/M	2h40	11	D (110) x 2	7h10	39,1	NR/NR	NR	NR	Non
Govindarajan, 2014 ⁵¹	59/M	NR	9	D (150) x 2	10h	30	NR/1,0	NR	NR	Non
De Smedt, 2014 ⁵²	74/M	4h30	8	A (5) x 2	8h30	N	N/NR	NR	NR	Non
Kawiorski, 2014 ⁴²	83/F	3h15	18	R (15) x 1	22h	26,9	10,7/0,9	NR	NR	Non
Landais, 2015 ⁵³	76/F	3h30	4	R (15) x 1	5h45	NR	55%/1,5	NR	NR	Non
Cappellari, 2015 ¹⁸	72/F	NR	20	D (150) x 2	13h	N	NR/1,15	NR	NR	Non
Nardetto, 2015 ⁵⁴	78/M	3h30	21	R (15) x 1	26h	N	N	NR	NR	Non
Berrousot, 2016	76/M	2h30	11	D (110) x 2	3h30	73,3	NR	218	NR	Non
Schäfer, 2016	67/F	NR	10	D (150) x 2	NR	NR	NR	130	NR	Non

D=dabigatran – R=rivaroxaban – A=apixaban – N=normal – NR=non rapporté.