

UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1
FACULTÉ DE MÉDECINE



DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin D'étude En Vue De L'obtention
Du Diplôme De Docteur En Pharmacie

ÉTUDE COMPARATIVE ENTRE DOSAGE ANTI-XA
SPÉCIFIQUE DES AOD et ACTIVITÉ ANTI-XA CALIBRÉE À
L'HÉPARINE

Soutenue publiquement le : 17/06/2026

Présentée et soutenu par : **KHATIR ICHRAK RIHEM**

Encadrant : Dr **BOUNAAS SARRA**

KEMMAS AMINA

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr **KEHILA SARRA**

Maitre Assistante en Hémobiologie et Transfusion sanguine
CHU de Sétif.

Examineurs : Dr **LAROUS IMENE**

Maitre Assistante en Hémobiologie et Transfusion sanguine
CHU de Sétif.

Examineurs : Dr **BOULEMKAHEL**

Assistante en Hémobiologie et Transfusion sanguine
CHU de Sétif.

NOUR EL HOUDA

Année Universitaire 2025/2026

الصيدلي

أقسم بالله العظيم

أمام أساتذة الكلية، مستشاري

نظام الصيدلة، زملائي.

أن أشرف الذين أطروني في هذا الميدان، وأن أشهد – مع اعترافاتي - أن
أبقى وفيًا لمن علّموني.

أن أمارس مهنتي خدمة للصحة العمومية وألا أحترم فقط التشريع الساري
المفعول بل حتى مبادئ الشرف والنزاهة والاستقامة.

ألا أنسى مسؤولياتي وواجبي اتجاه المريض وكرامته الإنسانية.

ألا أسمح في كل حال من الأحوال استغلال عملي ومعارفي ومكانتي
لإخلال بالأخلاق الفاضلة.

فليمنحني الناس ثقتهم وتقديرهم - إن كنت وفيًا بعهودي - وليتجاوزوا عن

خطئي إن أخللت بشيء منها.

"والله على ما أقول شهيد"

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
SERMENT DE GALIEN

**JE JURE, EN PRÉSENCE DES MAITRES DE LA FACULTÉ, DES CONSEILLERS DE
L'ORDRE DES PHARMACIENS ET DE MES CONDISEIPLES.**

**D'HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT DANS LES PRÉCEPTES DE MON ART
ET DE LEUR TÉMOIGNER MA RECONNAISSANCE EN RESTANT FIDÈLE À
LEUR ENSEIGNEMENT.**

**D'EXERCER, DANS L'INTÉRÊT DE LA SANTÉ PUBLIQUE, MA PROFESSION
AVEC CONSCIENCE ET DE RESPECTER NON SEULEMENT LA LÉGISLATION
EN VIGUEUR MAIS AUSSI LES RÈGLES DE L'HONNEUR DE LA PROBITÉ ET DU
DÉSINTÉRESSEMENT.**

**DE NE JAMAIS OUBLIER MA RESPONSABILITÉ ET MES DEVOIRS ENVERS LE
MALADE ET SA DIGNITÉ HUMAINE, DE RESPECTER LE
SECRET PROFESSIONNEL.**

**EN AUCUN CAS, JE NE CONSENTIRAI À UTILISER MES CONNAISSANCES ET
MON ÉTAT POUR CORROMPRE LES MŒURS ET FAVORISER DES ACTES
CRIMINELS.**

**QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDÈLE À MES
PROMESSES.**

**QUE JE SOIS COUVERT D'OPPROBRE ET MÉPRISE DE MES CONFRÈRES SI J'Y
MANQUE.**

Résumé :

Les anticoagulants oraux directs (AOD) inhibiteurs du facteur Xa, rivaroxaban et apixaban, sont largement prescrits dans la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques. Cependant, dans le contexte algérien, le dosage plasmatique spécifique de ces molécules reste limité en raison du faible nombre de laboratoires d'hémostase équipés et du coût élevé des calibrants spécifiques. En pratique, de nombreux laboratoires recourent ainsi aux tests anti-Xa calibrés à l'héparine comme alternative, sans validation locale suffisante de leur performance pour l'estimation des concentrations des AOD. Dans ce contexte, notre étude vise à évaluer la performance analytique et la concordance clinique de la méthode anti-Xa calibrée à l'héparine par rapport au dosage utilisant des calibrants spécifiques des AOD.

Cette étude analytique rétrospective, menée au laboratoire d'hémostase du CHU de Sétif (décembre 2025 – mai 2026), a inclus 27 patients sous rivaroxaban ($n = 11$, 40,7 %) et apixaban ($n = 16$, 59,3 %), d'âge moyen $68,22 \pm 13,99$ ans. Un total de 54 mesures appariées, réalisées au pic et au creux pharmacologiques a été obtenu par deux méthodes chromogéniques anti-Xa sur automate STA Compact Max® : la méthode de référence avec calibrants spécifiques (résultats en ng/mL) et la méthode hybride avec calibrants héparine hybride (résultats en UI/mL). Les performances analytiques des deux méthodes ont été évaluées par la corrélation de Spearman, la régression linéaire, le coefficient Kappa de Cohen et l'analyse ROC (seuil de significativité : $p < 0,05$).

Une forte corrélation globale a été observée entre les deux méthodes ($\rho = 0,802$; $p < 0,001$). Au creux, la corrélation était significative pour le rivaroxaban ($\rho = 0,773$; $p = 0,005$) et l'apixaban ($\rho = 0,612$; $p = 0,012$), avec un coefficient de détermination $R^2 = 0,797$ pour le rivaroxaban. En revanche, au pic, les corrélations étaient non significatives pour les deux molécules, en raison de la saturation systématique du calibrant héparine hybride. La concordance des classements thérapeutiques était modérée pour le rivaroxaban au creux ($\kappa = 0,450$) et nulle pour l'apixaban au creux ($\kappa = 0,000$). L'analyse ROC a révélé une performance diagnostique parfaite de la méthode hybride pour l'apixaban au creux ($AUC = 1,000$) et modérée pour le rivaroxaban au creux ($AUC = 0,667$). La méthode anti-Xa calibrée à l'héparine constitue un outil d'orientation utile pour l'évaluation des concentrations résiduelles des AOD en situation d'urgence, mais ne peut se substituer aux calibrants spécifiques pour une quantification précise, en particulier au pic pharmacologique. Une standardisation des seuils décisionnels et des études

multicentriques à plus grande échelle sont nécessaires pour optimiser son intégration dans la pratique biologique hospitalière algérienne

Abstract:

Direct oral anticoagulants (DOACs) that inhibit factor Xa, namely rivaroxaban and apixaban, are widely prescribed for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. However, in the Algerian context, specific plasma assay of these molecules remains limited due to the small number of hemobiology laboratories equipped for this purpose and the high cost of specific calibrators. In practice, many laboratories therefore resort to heparin-calibrated (LMWH) anti-Xa assays as an alternative, without sufficient local validation of their performance for estimating DOAC concentrations. In this context, our study aims to evaluate the analytical performance and clinical concordance of the heparin-calibrated anti-Xa method compared with the assay using DOAC-specific calibrators.

This retrospective analytical study, conducted at the hemostasis laboratory of the University Hospital Center (CHU) of Sétif (December 2025 – May 2026), included 27 patients on rivaroxaban (n = 11, 40.7%) and apixaban (n = 16, 59.3%), with a mean age of 68.22 ± 13.99 years. A total of 54 paired measurements, performed at pharmacological peak and trough, were obtained using two chromogenic anti-Xa methods on a STA Compact Max® analyzer: the reference method with specific calibrators (results in ng/mL) and the hybrid method with hybrid heparin calibrators (results in IU/mL). The analytical performance of the two methods was assessed using Spearman correlation, linear regression, Cohen's kappa coefficient, and ROC analysis (significance threshold: $p < 0.05$).

A strong overall correlation was observed between the two methods ($\rho = 0.802$; $p < 0.001$). At trough, the correlation was significant for rivaroxaban ($\rho = 0.773$; $p = 0.005$) and apixaban ($\rho = 0.612$; $p = 0.012$), with a coefficient of determination $R^2 = 0.797$ for rivaroxaban. In contrast, at peak, the correlations were not significant for either molecule, due to systematic saturation of the hybrid heparin calibrator. Concordance of therapeutic classifications was moderate for rivaroxaban at trough ($\kappa = 0.450$) and null for apixaban at trough ($\kappa = 0.000$). ROC analysis revealed perfect diagnostic performance of the hybrid method for apixaban at trough (AUC = 1.000) and moderate performance for rivaroxaban at trough (AUC = 0.667).

The heparin-calibrated anti-Xa method represents a useful screening tool for assessing residual DOAC concentrations in emergency settings, but cannot replace specific calibrators for precise quantification, particularly at pharmacological peak. Standardization of decision

thresholds and larger-scale multicenter studies are needed to optimize its integration into Algerian hospital biological practice.

المخلص

تُعد مضادات التخثر الفموية المباشرة (DOACs) المثبّطة للعامل العاشر (Xa) ، والمتمثلة أساساً في الريفاروكسابان والأبيكسابان، من العلاجات الحديثة واسعة الاستخدام في الوقاية من الأمراض الخثرية والانصمامية وعلاجها. غير أن القياس النوعي لتركيز هذه الأدوية في البلازما لا يزال محدوداً في الجزائر، بسبب قلة مخابر أمراض الدم المجهزة لإجرائه وارتفاع تكلفة المعايير النوعية الخاصة بها. لذلك تلجأ العديد من المخابر، في الممارسة الروتينية، إلى استعمال اختبار النشاط المضاد للعامل Xa المعايير بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWH) كبديل، رغم غياب التحقق المحلي الكافي من دقته في تقدير تراكيز مضادات التخثر الفموية المباشرة. وانطلاقاً من ذلك، هدفت هذه الدراسة إلى تقييم الأداء التحليلي ومدى التوافق السريري للطريقة المعايير بالهيبارين مقارنة بالطريقة المرجعية المعتمدة على المعايير النوعية الخاصة بمضادات التخثر الفموية المباشرة.

أُجريت هذه الدراسة التحليلية الاستيعابية بمخبر الإرقاء بالمركز الاستشفائي الجامعي بسطيف خلال الفترة الممتدة من ديسمبر 2025 إلى ماي 2026، وشملت 27 مريضاً يتلقون العلاج بالريفاروكسابان (11 مريضاً، 40.7%) أو بالأبيكسابان (16 مريضاً، 59.3%)، بمتوسط عمر قدره 68.22 ± 13.99 سنة. وتم الحصول على 54 قياساً مزدوجاً عند ذروة التأثير الدوائي (Peak) وأدنى تركيز دوائي (Trough) ، باستخدام طريقتين كروموجينيتين لقياس النشاط المضاد للعامل Xa على جهاز STA Compact Max® ، تمثلت الأولى في الطريقة المرجعية باستعمال المعايير النوعية (النتائج بالنانوغرام/مل)، والثانية في الطريقة الهجينة باستعمال معايير الهيبارين (النتائج بالوحدة الدولية/مل). وقد تم تقييم الأداء التحليلي للطريقتين باستخدام معامل ارتباط سبيرمان، والانحدار الخطي، ومعامل كايبا (Cohen's Kappa) لقياس التوافق، وتحليل منحنى خصائص الأداء التشخيصي (ROC) ، مع اعتماد مستوى دلالة إحصائية قدره $(p < 0.05)$

أظهرت النتائج وجود ارتباط قوي بين الطريقتين بصورة عامة ($p = 0.802$) ؛ $(p < 0.001)$ وعند أدنى تركيز دوائي (Trough)، كان الارتباط ذا دلالة إحصائية بالنسبة لكل من الريفاروكسابان ($p = 0.773$) ؛ $(p = 0.005)$ والأبيكسابان ($p = 0.612$) ؛ $(p = 0.012)$ ، مع معامل تحديد بلغ ($R^2 = 0.797$) بالنسبة للريفاروكسابان. أما عند ذروة التأثير الدوائي (Peak)، فلم يُسجل أي ارتباط ذي دلالة إحصائية لكلا الدواءين، ويُعزى ذلك إلى التشبع المنهجي لمعايير الهيبارين الهجينة. كما أظهر تصنيف المستويات العلاجية توافقاً متوسطاً بالنسبة للريفاروكسابان عند أدنى تركيز دوائي ($\kappa = 0.450$)، في حين لم يُظهر أي توافق بالنسبة للأبيكسابان. ($\kappa = 0.000$) وأبرز تحليل منحنى ROC أداءً تشخيصياً ممتازاً للطريقة الهجينة بالنسبة للأبيكسابان عند أدنى تركيز دوائي ($AUC = 1.000$) ، مقابل أداء متوسط بالنسبة للريفاروكسابان. ($AUC = 0.667$)

تُظهر هذه النتائج أن طريقة قياس النشاط المضاد للعامل Xa المعايير بالهيبارين تُعد وسيلة مفيدة للفحص الأولي وتقدير التراكيز المتبقية لمضادات التخثر الفموية المباشرة في الحالات الاستعجالية، إلا أنها لا يمكن أن تحل محل المعايير النوعية عند الحاجة إلى قياس دقيق، لا سيما عند ذروة التأثير الدوائي. كما تؤكد الدراسة ضرورة توحيد العتبات المرجعية لاتخاذ القرار السريري، وإجراء دراسات متعددة المراكز وعلى عينات أكبر، بما يساهم في تحسين إدماج هذه الطريقة ضمن الممارسة البيولوجية الاستشفائية في الجزائر.

SOMMAIRE

SERMENT

REMERCIEMENT

DEDICACE

RESUME / ABSTRACT

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION1

Chapitre I : Les AOD inhibiteurs du facteur Xa — Bases pharmacologiques et implications biologiques.....4

I.1. Généralités sur les anticoagulants oraux directs (AOD).....4

I.1.1. Définition et classification des AOD.....4

I.1.2. Molécules disponibles sur le marché.....4

I.2. Les inhibiteurs directs du facteur Xa : présentation générale5

I.2.1. Le rivaroxaban.....5

I.2.2. L'apixaban.....5

I.2.3. L'édoxaban.....5

I.3. Mécanisme d'action des inhibiteurs du facteur Xa5

I.3.1. Rôle du facteur Xa dans la coagulation.....5

I.3.2. Inhibition directe du facteur Xa.....5

I.3.3. Conséquences sur la génération de thrombine et la formation du caillot.....6

I.4. Propriétés pharmacocinétiques des AOD inhibiteurs du facteur Xa7

I.4.1. Pharmacocinétique du rivaroxaban7

I.4.1.1. Absorption et biodisponibilité7

I.4.1.2. Distribution.....7

I.4.1.3. Métabolisme7

I.4.1.4. Excrétion8

I.4.1.5. Particularités cliniques.....	8
I.4.2. Pharmacocinétique de l'apixaban.....	9
I.4.2.1. Absorption.....	9
I.4.2.2. Distribution.....	9
I.4.2.3. Métabolisme.....	9
I.4.2.4. Élimination.....	9
I.4.2.5. Particularités cliniques..	9
I.5. Comparaison pharmacocinétique : rivaroxaban vs apixaban	10
I.6. Place des AOD dans la stratégie thérapeutique et indications cliniques	11
I.7. Avantages des AOD par rapport aux AVK et aux héparines.....	11
I.8. Facteurs influençant les concentrations plasmatiques	12
 Chapitre II : Mesure des concentrations plasmatiques des AOD inhibiteurs du facteur Xa	 13
II.1. Intérêt du dosage biologique des AOD	13
II.1.1. Indications du suivi biologique des AOD	13
a. Surdosage ou risque hémorragique .	13
b. Insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique	13
c. Chirurgie urgente ou anesthésie non différable..	13
d. Suivi des populations à risque	14
II.1.2. Limites du suivi biologique systématique...	14
II.2. Méthodes de dosage des concentrations plasmatiques des AOD inhibiteurs du facteur Xa.....	14
II.2.1. Méthodes chromatographiques (méthodes de référence)...	14
II.2.2. Méthodes chromogéniques anti-Xa.....	15
II.2.2.1. Principe général.....	15
II.2.2.2. Particularités selon le type d'anticoagulant	16
II.3. Méthodologie du dosage chromogénique anti-Xa.....	16
II.3.1. Étapes analytiques.....	16
II.3.2. Courbe d'étalonnage et expression des résultats	16
II.4. Types de calibrants utilisés pour le dosage anti-Xa des AOD	17
II.4.1. Calibrants à base d'héparine (HNF/HBPM)...	17
II.4.2. Calibrants spécifiques pour les AOD anti-Xa...	18
II.4.3. Comparaison des deux approches	18
II.5. Performances analytiques des méthodes chromogéniques anti-Xa.....	19
II.5.1. Sensibilité analytique	19
II.5.2. Précision	19
II.5.3. Linéarité	20
II.5.4. Reproductibilité inter-laboratoires	20
II.6. Corrélation entre les dosages avec calibrants héparine et calibrants spécifiques.....	20
II.6.1. Données de la littérature	20
II.6.2. Risque de sous-estimation ou de surestimation.....	21
II.6.3. Conséquences cliniques	21
II.7. Limites analytiques et interférences des dosages chromogéniques anti-Xa	22
II.7.1. Hémolyse	22
II.7.2. Lipémie	22
II.7.3. Ictère (hyperbilirubinémie)	23

II.7.4. Variabilité biologique interindividuelle	23
II.7.5. Limites des méthodes chromogéniques en routine... ..	23
II.8. Recommandations et perspectives.....	24
II.8.1. Recommandations des sociétés savantes internationales	24
II.8.2. Importance de la standardisation.....	24
II.8.3. Place des méthodes anti-Xa dans la pratique clinique actuelle.....	24

PARTIE PRATIQUE

Partie pratique.....	26
I. Contexte de l'étude scientifique et objectif de recherche.....	27
II. Matériels et méthodes.....	27
III. Résultats.....	34
A. Caractéristiques de la population d'étude.....	35
B. Résultats analytiques comparatifs.....	48
IV. Discussion.....	61
V. Limites et perspectives	73
VI. Conclusion	75

REFERENCES ET ANNEXES

Bibliographie.....	77
Annexes.....	84