

Le suivi biologique des patients sous AOD

INTERFÉRENCES SUR LES TESTS USUELS EN HÉMOSTASE

Tests d'hémostase	Dabigatran éxétilate	Rivaroxaban	Apixaban
TQ / TP	↗*/↘*	↗*/↘*	N ou ↗*/↘*
TCA	↗*	↗*	↗*
Fibrinogène	Méthode de Clauss : N Chromogénique : ↘	Méthode de Clauss : N Chromogénique : ↘	Méthode de Clauss : N Chromogénique : ↘
Temps de thrombine	↗	N	N
Facteurs de la coagulation	↘	↘	↘
D-dimères	N**	N**	N**
PDF	N	N	N
AT	N si dosage basé sur activité anti-Xa ↗ si dosage basé sur activité anti-IIa	↗ si dosage basé sur activité anti-Xa N si dosage basé sur activité anti-IIa	↗ si dosage basé sur activité anti-Xa N si dosage basé sur activité anti-IIa
dRVVT	↗	↗	↗
PCa (activité anticoagulante)	↗	↗	↗
PCa (activité amidolytique)	N	N	N
PS	↗	↗	↗
PS libre	N	N	N
RPCA	↗	↗	↗
Mutation FV Q506	N	N	N
Mutation IIa 20210A	N	N	N
Anticorps anticardiolipine	N	N	N
Anticorps anti-bêta2GPI	N	N	N

*Sensibilité dépendante du réactif utilisé.

**La mesure immunologique des D-dimères n'est pas perturbée mais elle peut être diminuée par la prise d'AOD comme de tout autre anticoagulant.

PDF : Produit de dégradation de la fibrine ; AT : Antithrombine ; dRVVT : Test au venin de vipère Russel diluée ; PCa : Protéine C activée ; PS : Protéine S ; RPCA : Résistance à la Protéine C activée

Après quelques années de flou concernant le rôle du bilan biologique dans le suivi des anticoagulants oraux directs, l'apport du bilan d'hémostase est maintenant établi et primordial pour améliorer la prise en charge, en particulier en cas d'hémorragie et/ou de geste invasif urgent.

Les anticoagulants oraux directs (AOD), anti-IIa ou anti-Xa directs, sont de plus en plus utilisés dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ou dans la fibrillation atriale non valvulaire (FANV) en remplacement des antagonistes de vitamine K (AVK). Ils présentent une balance bénéfique/risque favorable comparée aux AVK avec

une diminution significative du risque de saignements majeurs¹⁻². Ils offrent une prise en charge simplifiée de l'anticoagulation, notamment au long cours.

Ils sont utilisés avec une dose d'administration fixe dans le traitement et la prévention de la MTEV³ et adaptée en fonction de la molécule choisie dans le traitement et la prévention des complications thrombotiques de la FANV. Trois anticoagulants oraux directs (AOD) qui répondent quasiment aux mêmes indications, sont actuellement disponibles en France : un anti-IIa, le dabigatran éxétilate et deux anti-Xa, le rivaroxaban et l'apixaban⁴. Le rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs directs et sélectifs du facteur Xa alors que le dabigatran éxétilate, est une prodrogue, qui après métabolisation inhibe de façon directe et sélective la thrombine, ou facteur IIa, libre ou liée au caillot. Les AOD présentent comme avantages, une dose-réponse prédictible ainsi que peu d'interactions médicamenteuses et alimentaires.

Le suivi biologique des patients sous AOD n'est pas utile à l'instauration du traitement, ni pour la surveillance de l'efficacité thérapeutique, ni pour l'adaptation posologique (dans le cas de la FANV seulement, l'adaptation posologique se fait en fonction de la molécule utilisée et de la fonction rénale (estimée par Cockcroft et Gault) et/ou de l'âge et/ou du poids du patient). Mais dans certaines conditions particulières, il est nécessaire de réaliser un bilan d'hémostase avec mesure de l'activité anticoagulante spécifique des AOD, notamment :

- en cas d'hémorragie majeure et/ou menaçant le pronostic vital ;
- en cas de geste invasif/acte chirurgical urgent ;
- avant thrombolyse en cas d'accident vasculaire cérébral ;
- lors de récurrences d'épisodes thrombotiques ;
- avant antagonisation en urgence du traitement par AOD⁵.

Ainsi, le dosage des AOD en pratique courante doit se faire au cas par cas, notamment en situation d'urgence, et nécessite donc un dialogue clinico-biologique fort.

Effets sur les paramètres de la coagulation

Les AOD interfèrent avec la formation du caillot et ont donc une influence sur les tests globaux d'hémostase. Cette interférence est variable selon les molécules et dépend des réactifs utilisés (voir tableau)⁶. L'INR n'est pas utilisable et ne doit pas être prescrit car il est spécifique des AVK. Les facteurs du TP (les facteurs II, V, VII et X), peuvent être rendus à condition de réaliser le dosage avec une dilution supplémentaire d'un quart qui peut éliminer l'interférence des AOD sur leur dosage chronométrique. Les AOD interfèrent aussi avec des examens d'hémostase plus spécialisés comme la recherche de thrombophilie biologique⁴. Paradoxalement, l'apixaban ne modifie pas ou très peu ces tests aux concentrations posologiques⁷. Ce qui sous-entend que des valeurs normales de TP, TCA ou TCK ne peuvent exclure la présence d'apixaban dans le prélèvement.

Enfin, un TP et/ou TCA normaux ne peuvent exclure la présence d'AOD circulant. Seul un TT normal permet d'exclure la présence de dabigatran circulant⁸. Ainsi, il est recommandé de ne pas suivre les concentrations d'AOD avec les tests de coagulation globaux comme le TP et le TCA³.

Évaluation des fonctions rénale et hépatique

Avant la mise en route du traitement, et si besoin en cas d'évènement intercurrent, l'évaluation de la fonction rénale et de la fonction hépatique, ainsi qu'un dosage de l'hémoglobine sont recommandés. La fonction rénale des patients traités par AOD est estimée par la formule de Cockcroft et Gault, même si d'autres formules telles que, MDRD ou CKD-EPI sont recommandées pour l'évaluation du débit de filtration glomérulaire. Le rivaroxaban est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique. L'apixaban est

contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement, et non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Le rivaroxaban et l'apixaban sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère. Le dabigatran est lui contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec un seuil à 30 ml/min. Pour le rivaroxaban, il a été démontré que l'estimation de la fonction rénale selon le score MDRD multiplie par 10 le risque de recevoir une posologie trop élevée chez les patients de plus de 80 ans⁹.

Les AOD interfèrent avec les tests de coagulation. Ainsi, le dosage de leur activité anticoagulante spécifique et leur interprétation en cas de saignements graves et/ou de gestes invasifs urgents sont essentiels pour une bonne prise en charge clinique du patient.

Nicolas Gendron

AP-HP, BICHAT-CLAUDE BERNARD, LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE, PARIS ET UNIVERSITÉ DE PARIS, INSERM 1148



Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux



Références

1. Ruff CT, et al. *Lancet Lond Engl.* 15 mars 2014; 383(9921): 955-62.
2. Van Es N, et al. *Blood.* 18 sept 2014; 124(12): 1968-75.
3. Sanchez O, et al. *Rev Mal Respir. Févr 2019;* 36(2): 249-83.
4. Gendron N, Smadja DM. *Ann Biol Clin (Paris).* Févr 2016; 74(1): 69-77.
5. Gendron N et al., *Haematologica.* Mai 2018; 103(5): e226-e229.
6. Douxfils J, et al. *J Thromb Haemost. Févr 2018;* 16(2): 209-19.
7. Douxfils J, et al. *Thromb Haemost. Août 2013;* 110(2): 283-94.
8. Jabet A, et al. *Chest.* Janv 2018; 153(1): 288-90.
9. Maccallum PK, et al. *BMJ Open.* 27 sept 2013; 3(9): e003343.
10. Van Walraven C, et al. *Chest.* Mai 2006; 129(5): 1155-66.

Les traitements anticoagulants historiques

Le traitement ou la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et artérielle se sont longtemps limités aux dérivés hépariniques injectables comme les héparines non fractionnées (HNF) et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM), ainsi qu'aux antagonistes de la vitamine K (AVK) *per os*. Les traitements par AVK nécessitent des dosages réguliers de leur effet anticoagulant par mesure de l'INR (*international normalized ratio*) du fait de nombreuses variations interindividuelles et d'interactions médicamenteuses ou alimentaires. Les déplacements et les prélèvements veineux répétés au laboratoire peuvent diminuer l'observance du patient à son traitement au long cours. Le TTR (*time in therapeutic range*), c'est-à-dire le temps passé où l'INR du patient sous AVK se trouve dans la bonne cible thérapeutique, correspond à 63 % du temps sous traitement¹⁰. Ce qui sous-entend que ces patients passent un tiers du temps avec un INR soit trop faible, soit trop élevé.