

Anticoagulants directs oraux : actualités pour le laboratoire en 2015

Contrairement aux antagonistes de la vitamine K, les NOACs (Non-VKA Oral AntiCoagulants) possèdent une pharmacocinétique et une pharmacodynamique prédictibles. C'est pourquoi ils sont administrés le plus souvent à dose fixe sans suivi biologique en routine.

Cependant, pour certaines sous-populations ou circonstances cliniques, la mesure de l'exposition au médicament peut être utile. Le point sur les lignes de conduite pratiques et l'influence des NOACs sur les tests classiques de coagulation.

Les anticoagulants directs oraux (Non-VKA Oral AntiCoagulants, NOACs) (1) (rivaroxaban : Xarelto® ; dabigatran etexilate : Pradaxa® ; apixaban : Eliquis®) sont aujourd'hui largement répandus dans la pratique clinique. Leur utilisation implique une évolution des pratiques de prise en charge et du suivi des patients. Il est donc important d'en connaître la pharmacologie (Tableau I).

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie de ces nouvelles molécules ont été présentées comme largement prévisibles, rendant le suivi biologique inutile chez une grande majorité de patients.

Cependant, une variabilité inter-individuelle et des interactions médicamenteuses ont été décrites avec les NOACs, pouvant entraîner des modifications de leurs concentrations circulantes. Ainsi, certaines catégories de patients risquent d'être exposées à des concentrations infra- ou supra-thérapeutiques lors de l'administration d'une posologie standard [1][2].

Quand faut-il mesurer l'activité anticoagulante des patients sous NOACs ?

La mesure de l'activité anticoagulante des NOACs est indiquée dans plusieurs situations cliniques aiguës (3) :

- récurrence d'épisodes thrombotiques ou hémorragiques ;
- avant toute procédure invasive ou chirurgie d'urgence (dernière administration datant de 24 heures ou plus en cas de clairance à la créatinine (CLCR) < 50 mL/min) ;
- avant l'instauration d'un traitement fibrinolytique pour AVC ischémique ;
- relais d'un anticoagulant par un autre ;
- patients « fragiles » présentant des facteurs de risque hémorragiques et/ou thrombotiques (âge, insuffisance rénale et/ou hépatique, interactions médicamenteuses) ;

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Cible	Thrombine	Facteur Xa	Facteur Xa
Prodrogue	Oui	Non	Non
Tmax (h)	1,5 – 3,0	2,0 – 4,0	3,0 – 4,0
Volume de distribution	60 – 70	± 50	23
Temps de demi-vie (h)	Individus sains : 11 Patients âgés : 12 – 13	Individus sains : 5 – 9 Patients âgés : 11 – 13	8 – 15 (individus sains)
Biodisponibilité	Dabigatran etexilate : 3 – 7 %, sensibilité au pH	10 mg : 80 – 100 % 15 – 20 mg à jeun : 66 %	± 50 %
Liaison aux protéines plasmatiques	35 %	> 90 %	87 %
Métabolisme	Conjugaison	Mécanisme dépendant et indépendant du cytochrome P450	Mécanisme dépendant du cytochrome P450
Métabolites actifs	Oui (glucurono-conjugés)	Non	Non
Élimination	80 % via les reins, 20 % par la bile (glucurono-conjugés)	33 % inchangés via les reins, 66% métabolisés au niveau du foie et éliminés par voie rénale ou fécale dans un ratio 50/50	25 % inchangés via les reins, 75 % via le foie et éliminés via la voie hépato-biliaire dans les fèces
Effets de la nourriture	Tmax allongé ; Cmax et ASC inchangés	Tmax allongé ; Cmax et ASC augmentés (76 % et 30 – 40 %, respectivement)	Tmax allongé ; Cmax et ASC inchangés
Substrat CYP	Non	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4
Substrat P-gp	Dabigatran etexilate : oui	Oui	Oui

Abréviations. ASC : aire sous la courbe ; Cmax : concentration maximale dans l'intervalle de prise ; CYP : cytochrome P 450 ; P-gp : glycoprotéine-P ; Tmax : temps après la prise où la concentration est maximale.

Tableau I. Résumé des propriétés pharmacocinétiques des NOACs

François Mullier
 Chef de laboratoire d'hématologie-hémostase CHU UCL Mont-Godinne Dinant

Concentration plasmatique (ng/mL)		
	Dabigatran	Rivaroxaban
Thromboprophylaxie après athroplastie		
Cmax	Moyenne (25 ^e – 75 ^e percentile) : 70,8 (35,2 – 162,0)	Moyenne (10 ^e – 90 ^e percentile) : 101,0 (7,0 – 273,0)
Cmax	Moyenne (25 ^e – 75 ^e percentile) : 22,0 (13,0 – 35,7) Seuil de surdosage > 67	Moyenne (min – max dans l'intervalle de prise) : 14,0 (4,0 – 51,0)
Prévention des AVC dans les fibrillations auriculaires non valvulaires		
Cmax	Moyenne (25 ^e – 75 ^e percentile) : 175,0 (117,0 – 275,0)	Moyenne (5 ^e – 95 ^e percentile) : 249,0 (184,0 – 343,0) *
Cmax	Moyenne (25 ^e – 75 ^e percentile) : 91,0 (61,0 – 143,0) Seuil de surdosage > 200	Moyenne (5 ^e – 95 ^e percentile) : 44,0 (12,0 – 137,0) *
Traitement et prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire		
Cmax	Approuvé par la FDA	Moyenne (10 ^e – 90 ^e percentile) : 215,0 (22,0 – 535,0)
Cmax	Pas de données sur les concentrations plasmatiques	Moyenne (10 ^e – 90 ^e percentile) : 32,0 (6,0 – 239,0)
Prévention des événements athéromotobiques		
Cmax	Indication non approuvée	Moyenne (10 ^e – 90 ^e percentile) : 47,0 (13,0 – 123,0)
Cmax		Moyenne (10 ^e – 90 ^e percentile) : 9,2 (4,4 – 18,0)

(a) Les données sont extraites du Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site de l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency, EMA) sauf * : données provenant d'une étude réalisée chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire traités par rivaroxaban pour la prévention des AVC (CLCR \geq 50,0 ml/min) (Mueck et al. – référence 4).
 (b) A l'heure actuelle, il n'existe pas de données spécifiques par indication concernant l'apixaban. Néanmoins, une étude ayant pour objectif d'évaluer la sécurité de l'utilisation concomitante d'apixaban à une dose de 20 mg par jour avec de l'énoxaparine mentionne des valeurs moyennes de Cmax à 469 ng/mL pour une prise unique et de 267 ng/mL pour une prise bi-quotidienne (étude APPRAISE-1, Becker et al. 2010 – référence 47). Une autre étude mentionne qu'une dose de 5 mg par jour d'apixaban en une prise donne une Cmax moyenne de 96 ng/mL, tandis qu'une dose bi-quotidienne de 2,5mg donne une Cmax moyenne de 68 ng/mL (Barrett et al. 2012 – référence 48). Il a également été rapporté que les concentrations plasmatiques d'apixaban ne varient que de 15 à 20 % entre le pic (2 à 5 h post-prise) et la vallée (10 à 14 h post-prise), ce qui soit à une dose bi-quotidienne de 2,5 mg ou de 10 mg. Dans une étude récente chez des volontaires sains, les valeurs moyennes de Cmax et Cmin après administration de doses répétées (n=7) étaient de 62 ng/mL et 21 ng/mL, respectivement, pour une dose bi-quotidienne de 2,5 mg, et de 128 ng/mL et 48 ng/mL, respectivement, pour une dose bi-quotidienne de 5 mg (Frost et al. 2013 – référence 3). Chez des patients bénéficiant d'une prothèse de genou, les valeurs médianes de Cmin étaient de 56 ng/mL pour une dose bi-quotidienne de 2,5 mg, et de 107 ng/mL pour une dose bi-quotidienne de 5mg (Leil et al. 2010 – référence 49).
 Abréviations. Cmax : concentration maximale dans l'intervalle de prise ; Cmin : concentration minimale dans l'intervalle de prise.

Tableau II. Concentrations plasmatiques du dabigatran et du rivaroxaban à l'état d'équilibre, en fonction de l'indication a,b.

- poids corporel extrême (< 50 kg ou > 120 kg);
- gestion des patients recevant un traitement antagoniste;
- contrôle de compliance.

Comment mesurer l'activité anticoagulante des patients sous NOACs ?

L'interprétation adéquate des résultats de laboratoire dans le cadre du suivi des NOACs nécessite la collecte de certaines informations : âge, poids, molécule, posologie, nombre d'administrations par jour, heure de la dernière administration, indication thérapeutique, fonction rénale et fonction hépatique.

A) Fonction rénale

Il est préférable de privilégier, y compris chez le sujet âgé, la formule de Cockcroft-Gault pour estimer la fonction rénale plutôt que la formule du MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease). En effet, le MDRD a tendance à surestimer la fonction rénale dans les valeurs basses, ce qui risque de conduire à terme à la prescription des NOACs à des posologies inadaptées ou chez des patients non éligibles pour un tel traitement [4]. La société européenne de cardiologie recommande une surveillance au moins annuelle de la fonction rénale, et un suivi biologique rapproché à 6 mois ou 3 mois en cas d'altération de la fonction rénale, d'âge > 75 ans pour le dabigatran ou chez les patients fragiles. La fonction rénale donc doit être mesurée en cas de suspicion d'insuffisance rénale chronique, mais également dans des situations plus aiguës (déshydratation, hypovolémie,...).

B) Quels tests de coagulation pour la mesure de l'activité anticoagulante ?

Rivaroxaban et dabigatran affectent les tests de coagulation de routine (temps de céphaline avec activateur [TCA], taux de prothrombine [TP], temps de thrombine [TT] (uniquement pour dabigatran), dosage du fibrinogène (uniquement avec certains réactifs), avec un effet maximal lorsque le pic plasmatique est atteint (2 à 4 heures après administration suivant la molécule). Pour interpréter un bilan réalisé chez un patient traité par NOAC, il est donc essentiel de connaître la dose et le délai écoulé depuis la dernière prise. L'apixaban, aux concentrations « thérapeutiques » attendues ne modifie que très peu ces tests de coagulation.

Le Tableau II reprend les concentrations plasmatiques moyennes observées, dans les différentes indications cliniques, lorsque le patient a atteint l'état d'équilibre. Ces concentrations ont permis au GIHP de proposer plusieurs seuils décisionnels pour l'utilisation du dabigatran et du rivaroxaban dans un contexte péri-opératoire (Tableau III) [5].

1) Dabigatran

a) Temps de céphaline avec activateur

Les récentes recommandations de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) suggèrent l'utilisation du TCA pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation sous dabigatran (3). Cependant, ce test ne peut être utilisé pour mesurer directement la concentration plasmatique. Les réactifs du TCA actuellement disponibles sur le marché montrent des sensibilités différentes au dabigatran. Chaque laboratoire doit donc être conscient de la sensi-

Concentration mesurée	Propositions
< 30 ng/mL* ou ratio TCA ≤ 1,2 (dabigatran)** ou TP ≤ 1,2 (rivaroxaban)**	Le geste invasif peut avoir lieu sans majoration du risque hémorragique
30 – 200 ng/mL* ou ratio 1,2 ≤ TCA ≤ 1,5 ou TP > 1,2 (similaire pour les deux produits)**	Intervalle de concentrations thérapeutiques <ul style="list-style-type: none"> • Reporter l'intervention de 12 heures et refaire un dosage de la concentration du dabigatran ou rivaroxaban • Si intervention invasive urgente : intervention avec antagonisation des anomalies de la coagulation
200 – 400 ng/mL* ou ratio TCA > 1,5 (similaire pour les deux produits)**	Risque hémorragique mineur <ul style="list-style-type: none"> • Reporter l'intervention de 12 heures et refaire un dosage de la concentration du dabigatran ou rivaroxaban • Si intervention invasive urgente : <ul style="list-style-type: none"> - reporter un maximum l'intervention - intervention avec antagonisation des anomalies de la coagulation - envisager une hémodialyse surtout si CLCR < 50 mL/min (avec le dabigatran)
> 400 ng/mL*	Surdosage / Risque hémorragique majeur <ul style="list-style-type: none"> • Envisager une hémodialyse (avec le dabigatran)

* La mesure/estimation des concentrations plasmatiques doit être effectuée à l'aide d'un test spécifique calibré (dabigatran : Hemoclot® Thrombin Inhibitors (HTI) ou STA®-ECA II (ECA) ; rivaroxaban : test chromogénique anti-Xa dédié à la mesure des inhibiteurs directs du FXa). Une mesure par LC-MS/MS est toujours préférable mais n'est pas largement répandue et accessible. Elle permet de pallier aux limites de quantification des tests spécifiques actuels (HTI : ± 50ng/mL et test chromogénique anti-Xa : 30 ng/mL). Cependant, des adaptations de ces tests spécifiques seront bientôt proposées pour remédier à ces limitations.
** L'utilisation du TCA pour le dabigatran et du TP pour le rivaroxaban est une version dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique.
Remarque : le TCA et le TP peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant. Chaque laboratoire doit redéterminer l'intervalle de référence en ratio pour chaque combinaison réactif/instrument. Le temps de thrombine (TT) permet d'exclure la présence de dabigatran s'il se trouve dans l'intervalle de référence.
Abréviations. TCA : temps de céphaline avec activateur ; TP : taux de prothrombine ; CLCR : clairance à la créatinine.

Tableau III. Propositions du GHHP concernant l'utilisation du dabigatran et du rivaroxaban en périopératoire.

bilité aux NOACs du réactif qu'il utilise et doit définir ses propres seuils pour les résultats, qu'ils soient exprimés en termes de temps (seconde) ou de ratio [6].

b) Taux de prothrombine et INR

Le TP n'est pas un test fiable pour les patients traités par dabigatran, et son expression en INR (International Normalized Ratio) peut conduire à de « fausses » interprétations par similitude aux AVK.

c) Temps de thrombine

Le seul intérêt du TT est d'exclure un effet anticoagulant cliniquement relevant du dabigatran.

d) Tests spécifiques de la cible (anti-IIa) : temps de thrombine dilué, test à l'écarine et test chromogénique anti-IIa

Des trousse commercialisées permettent de mesurer l'activité anti-IIa du dabigatran (ECA-T® de chez Diagnostica Stago®, Hemoclot® Thrombin Inhibitors et Biophen® Direct Thrombin Inhibitors de chez Hyphen Biomed®). La mesure nécessite une configuration de l'appareil, une calibration et des contrôles spécifiques. Les résultats exprimés en concentrations dites pondérales (ng/mL) sont obtenus à partir d'une droite de calibration établie à l'aide de plasmas titrés surchargés en dabigatran ou de plasmas de patients traités par dabigatran etexilate [6]. La limite inférieure de quantification de ces tests est d'environ 50 ng/ml. Une adaptation de ces tests pour des concentrations inférieures (rencontrées dans le contexte préopératoire) est en phase de développement.

2) Rivaroxaban et apixaban

En ce qui concerne le rivaroxaban, l'ISTH recommande l'utilisation du TP pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation, mais rappelle que le TP ne permet pas la quantification des concentrations

plasmatiques de rivaroxaban [3]. De plus, celui-ci présente parfois une faible sensibilité suivant le réactif, suggérant une grande variabilité inter-réactifs, et une mauvaise concordance avec la LC-MS/MS.

En ce qui concerne l'apixaban, le TP peut être tout à fait normal pour des gammes de concentration thérapeutique et ne peut renseigner le clinicien que sur une prise éventuelle du traitement (si le réactif est suffisamment sensible), mais absolument pas sur la concentration plasmatique. Rappelons également que tout autre facteur susceptible d'influencer le TP risque de perturber le test et de mener à une interprétation erronée.

c) Tests spécifiques de la cible (anti-Xa) : tests chromogéniques anti-Xa

Plusieurs trousse basées sur la mesure de l'activité anti-Xa chromogénique sont commercialisées par différentes sociétés (STA® - Liquid anti-Xa, Diagnostica Stago ; Biophen® Direct Factor Xa Inhibitors, Hyphen Biomed, HemosIL Liquid anti-Xa® Instrumentation Laboratory, Technochrom anti-Xa® Technoclone). Ils reposent sur une méthodologie différente de celle utilisée pour les héparines et qui nécessite une configuration, des calibrants et des contrôles spécifiques. Il semble préférable de choisir des kits spécifiquement dédiés au dosage des NOACs, sur des plateformes spécifiques, en respectant une homogénéité en utilisant le calibrateur du fabricant du test chromogénique. Quelle que soit la méthode choisie, chaque laboratoire doit avoir connaissance des limites de détection et de quantification pour le test utilisé [7][8].

Rappelons que ces tests ne sont pas disponibles dans tous les centres, compliquant la prise en charge des patients lors de situations urgentes.

Globalement, que ce soit pour le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban, il convient de prendre en compte qu'en plus des variabilités inter-réactif démontrées viennent également s'ajouter l'influence de

Tests de coagulation	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Taux de prothrombine (TP)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps non prolongé ou prolongé + (en fonction des réactifs)
Temps de céphaline avec activateur (TCA)	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)
Temps de coagulation activée*	Temps prolongé ++	Temps prolongé +	Temps prolongé +
Facteurs de coagulation basés sur le temps de quick (II, VII, IX, X)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)
Facteurs de coagulation basés sur le TCA (VIII, IX, XI)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)	Diminution limitée (en fonction des réactifs)
Fibrinogène (méthode de Clauss)**	Pas d'influence ou diminution (en fonction des réactifs)	Pas d'influence	Pas d'influence
D-dimères	Pas d'influence	Pas d'influence	Pas d'influence
Temps de thrombine (TT)	Temps prolongé +++	Pas d'influence	Pas d'influence
Activité anti-Xa***	Pas d'influence	Surestimation variable	Surestimation variable
Anticoagulant lupique (dRVVT)	Faux positifs	Faux positifs	Faux positifs
Antithrombine basée sur anti-Xa	Pas d'influence	Augmentation d'environ 10 % par 100 ng/ml	Augmentation d'environ 10 % par 100 ng/ml
Antithrombine basée sur anti-IIa	Augmentation d'environ 5-10 % par 100 ng/ml	Pas d'influence	Pas d'influence
Protéine C (chromométrique)	Augmentation	Augmentation	Augmentation
Protéine C (chromogénique – amidolytique)	Pas d'influence	Pas d'influence	Pas d'influence
Protéine S (chromométrique)	Augmentation	Augmentation	Augmentation
Protéine S libre ou protéine S totale (turbidimétrie, ELISA)	Pas d'influence	Pas d'influence	Pas d'influence
Résistance à la protéine C activée	Ratio influencé	Ratio influencé	Ratio influencé

* Activated clotting time.
 ** La mesure du fibrinogène dérivée du TP peut être influencée selon la sensibilité de la thromboplastine utilisée, notamment avec l'apixaban et le rivaroxaban (influence minime avec le dabigatran).
 *** Héparine non fractionnée, héparines de bas poids moléculaire, fondaparinux, danaparoiide.
 Abréviation. dRVVT : temps de venin de vipère de Russell dilué (dilute Russell's viper venom time)

Tableau IV. Influence du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban sur les tests de coagulation.

la combinaison réactif/coagulomètre. Ceci renforce d'autant plus la nécessité pour chaque laboratoire de connaître la sensibilité de chacun de ces réactifs sur le système coagulométrique utilisé afin d'éviter des interprétations erronées des résultats fournis.

Influence des NOACs sur les autres tests de coagulation

Le Tableau IV résume les effets des différents anticoagulants sur les tests de coagulation de routine.

Conclusion

Il est important que les praticiens soient conscients de l'influence des NOACs sur la majorité des tests de coagulation. La mesure de l'activité anticoagulante des NOACs peut être réalisée de façon fiable par des tests spécifiques dans le but d'améliorer le rapport bénéfice-risque des patients traités. Des données clinico-biologiques supplémentaires (intervalles de référence, seuils de sous-dosage et de surdosage) sont nécessaires pour améliorer le rapport bénéfice-risque des patients traités. ■

RÉFÉRENCES

- [1] Reilly PA et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014 Feb 4;63(4):321-8.
- [2] Lessire S et al. Preventive strategies against bleeding due to nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *Biomed Res Int*. 2014;2014:616405.
- [3] Baglin T et al. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013 Jan 24.
- [4] Maccallum PK et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;3(9):e003343.
- [5] Pernod G et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013 Jun;106(6-7):382-93.
- [6] Douxfils J et al. Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2013 Sep;110(3):543-9.
- [7] Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2013 Aug;110(2):283-94.
- [8] Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B, Chatelain C, Wallemacq P, Dogne JM, et al. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2013 Oct;110(4):723-31.

Correspondance : François Mullier, Hematology Laboratory, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), CHU Dinant-Godinne Ucl Namur, Université catholique de Louvain, Belgium - 1, avenue Dr Gaston Therasse - B5530 Yvoir - Belgique
 mullierfrancois@gmail.com ou francois.mullier@uclouvain.be