

Anne Angelillo-Scherrer¹

Les anticoagulants oraux directs dans la pratique médicale: implications pour le laboratoire d'hémostase

Les anticoagulants oraux directs (AOD) inhibent de façon spécifique et directe les facteurs de la coagulation activés, la thrombine pour le dabigatran etexilate (Pradaxa[®]), le facteur X activé (Xa) pour le rivaroxaban (Xarelto[®]) et l'apixaban (Eliquis[®]) (Figure 1). Ils ont une influence sur les tests de la coagulation. La mesure de l'exposition aux AOD effectuée par le laboratoire d'hémostase peut être utile dans certaines situations cliniques.

Introduction

Plusieurs AOD sont prescrits en Suisse dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique. Comme ils possèdent une pharmacocinétique et une pharmacodynamique prédictibles, ils sont administrés le plus souvent à dose fixe sans suivi de la coagulation.

Il existe cependant des situations cliniques nécessitant une adaptation posologique ou des précautions d'emploi, comme l'insuffisance rénale ou hépatique, un poids extrême, un âge avancé ou les interactions médicamenteuses. Pour ces situations ainsi que pour les patients présentant un événement thrombotique ou hémorragique en cours de traitement, ou ceux nécessitant un geste invasif urgent, la mesure de l'exposition au médicament peut s'avérer utile [1]. Cet article résume l'influence des AOD sur les tests de coagulation et les méthodes utilisées pour la mesure de l'exposition aux AOD.

Effet des AOD sur les tests de coagulation

Les effets des AOD sur les tests de base de la coagulation figurent dans la table 1. Les AOD ont aussi un effet sur de nombreux tests d'hémostase spéciale, comme les facteurs de la coagulation, les tests mesurant l'exposition aux anticoagulants, le bilan de thrombophilie (par exemple, dosage de

l'antithrombine et des protéines C et S, mesure de la résistance à la protéine C activée, lupus anticoagulant) [1, 2].

Surveillance des AOD par le laboratoire d'hémostase

L'absence de surveillance par le laboratoire de routine annoncée par les compagnies pharmaceutiques est très avantageuse pour le confort du patient. Par comparaison, le monitoring d'un traitement par les antagonistes de la vitamine K (AVK) est contraignant mais permet de suivre l'observance.

La publication de cas d'hémorragies majeures, résistantes aux transfusions et aux traitements actuels, chez des patients présentant un surdosage a mis en avant l'utilité d'une surveillance par le laboratoire de l'effet des AOD dans certaines situations cliniques [1–5].

Phase pré-analytique

Les AOD ont une demi-vie courte. La

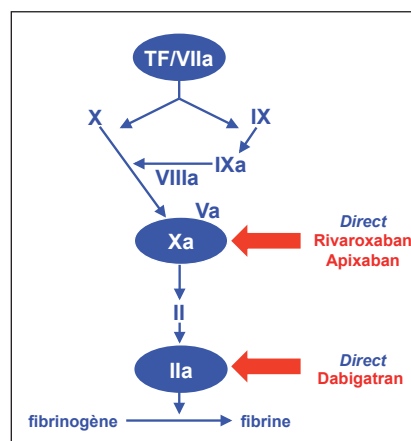


Figure 1: Cibles des anticoagulants oraux directs.

Die direkten oralen Antikoagulanzen in der medizinischen Praxis: die Rolle des Hämostaselabors

Die Wirkung der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) beruht auf der spezifischen und direkten Hemmung von aktivierten Gerinnungsfaktoren: von Thrombin im Falle von Dabigatranetexilat (Pradaxa[®]), des aktivierten Faktors X (Xa) im Falle von Rivaroxaban (Xarelto[®]) und Apixaban (Eliquis[®]). Derzeit werden sie in der Schweiz zur Verhütung und Behandlung thromboembolischer Erkrankungen verschrieben. Anders als bei den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der DOAK vorhersagbar. Deshalb können sie in den meisten Fällen in gleichbleibender Dosierung und ohne routinemässige Gerinnungskontrollen verabreicht werden.

Allerdings können bestimmte klinische Situationen eine Dosisanpassung oder das Ergreifen von Vorsichtsmassnahmen erfordern.

Die DOAK wirken sich auf Gerinnungstests aus. Den Hämostaselabors stehen derzeit mehrere Verfahren zur Verfügung, um die DOAK-Aktivität zu bestimmen, darunter einige einfache Methoden, die problemlos im Routinelabor durchgeführt werden können.

concentration maximale (Cmax) est atteinte 2–4 heures après la prise et la concentration minimale ou concentration résiduelle (Cmin) est obtenue environ 12–24 heures après la prise (soit juste avant la prise suivante). L'heure de prélèvement est donc déterminée en fonction de la situation et du but recherché:

– Prélèvement à la Cmax

Pour connaître la réponse anticoagulante du patient; celui-ci peut être normo, hypo ou hyper répondant au traitement par un AOD.

– Prélèvement à la Cmin

Lors de signes de surdosage. De plus, il semble préférable de prélever à la Cmin pour éviter les erreurs d'interprétation (comme un allongement ou un raccourcissement de la phase d'absorption).

Le choix entre le suivi de la Cmax et de la Cmin est débattu. Il est dans tous les cas nécessaire de définir des intervalles de concentrations thérapeutiques en fonction du délai entre la prise de l'AOD et le prélèvement. Cependant, dans l'urgence (par exemple, hémorragie, thrombose, geste invasif), le praticien n'a pas le choix de l'heure du prélèvement.

Surveillance du dabigatran

Le temps de thrombine (TT) est simple à réaliser et disponible dans de nom-

¹ Prof. Anne Angelillo-Scherrer, Clinique universitaire et laboratoire central d'hématologie, Hôpital de l'Île/Hôpital Universitaire de Berne

breux laboratoires de routine. Il montre une excellente linéarité effet-dose mais sa sensibilité est trop importante pour les concentrations thérapeutiques de dabigatran. De plus, pour des concentrations plasmatiques de dabigatran supérieures à 600 ng/ml, le TT dépasse régulièrement la durée de mesure du coagulomètre de par sa trop grande sensibilité. Le TT est donc utile comme test qualitatif pour détecter l'activité anticoagulante du dabigatran. En raison de sa grande sensibilité au dabigatran, un TT normal permet d'exclure la présence de dabigatran, information particulièrement utile avant un geste invasif.

L'HEMOCLOT «direct thrombin inhibitor assay» (Hyphen BioMed, France) permet de mesurer l'effet anticoagulant du dabigatran [1,5]. Il mesure l'effet pharmacodynamique du dabigatran de manière sensible. Le principe est le suivant: l'échantillon de plasma à tester est dilué et une quantité constante d' α -thrombine est ajoutée pour initier la coagulation. La dilution de l'échantillon évite la réponse exagérément sensible du TT conventionnel. Grâce à l'utilisation de standards pour le dabigatran, une droite de calibration peut être établie et la concentration plasmatique du dabigatran calculée à partir du temps de coagulation (Figure 2). Un déficit factoriel n'influence pas les résultats. Par contre, d'autres anticoagulants avec un effet antithrom-

bine peuvent interférer avec la mesure. Le temps d'écarine (ECT) est un test de génération de meizothrombine par action de l'écarine sur la prothrombine. Il peut constituer une alternative à l'HEMOCLOT, s'il est calibré avec des standards pour le dabigatran. L'usage de ce test est recommandé par la Fédération Italienne des Centres de Thrombose (FCSA) [4].

L'«Ecarin Chromogenic Assay» (ECA) (Diagnostica Stago, France) permet aussi de déterminer la concentration plasmatique du dabigatran [1](Figure 3). La meizothrombine générée par l'écarine hydrolyse un substrat chromogène pour générer un produit coloré. Le dabigatran présent dans le plasma inhibe l'activité de la meizothrombine: la génération du produit coloré est donc inversement proportionnelle à la concentration du dabigatran dans le plasma. Les résultats ne sont pas influencés par un déficit factoriel, un anticoagulant lupique, les anticoagulants ayant une activité anti-Xa. Le test «prothrombinase-induced clotting time» (PiCT) (Pentapharm, Basel, Switzerland) est un autre test qui peut être utilisé pour la quantification du dabigatran [1](Figure 4).

La mesure de l'activité anti-IIa spécifique par méthode chromogénique peut aussi être envisagée [1].

Surveillance du rivaroxaban

L'exposition au rivaroxaban pourrait

être théoriquement déterminée par le TP exprimé en INR. Cependant, les thromboplastines utilisées pour la mesure du TP ont une sensibilité variable au rivaroxaban et l'INR, utilisé pour corriger la sensibilité du TP lors du monitoring des AVK ne corrige pas adéquatément la différence de sensibilité du test en présence d'inhibiteurs du facteur Xa.

Comme le rivaroxaban est un inhibiteur direct du facteur Xa, la mesure de l'activité anti-Xa liée au rivaroxaban semble être un test de choix pour la surveillance du traitement [1,3,5](Figure 5). En urgence, l'absence d'activité anti-Xa chez un patient sous rivaroxaban permet de dire que l'anticoagulant a été éliminé.

Une étude [3] a comparé les résultats obtenus par mesure de l'activité anti-Xa avec ceux obtenus par HPLC couplée à un spectre de masse en tandem. La mesure du temps de coagulation sous rivaroxaban avec le PiCT est aussi une possibilité pour le monitoring du rivaroxaban.

Surveillance de l'apixaban

La mesure de l'activité anti-Xa spécifique par méthode chromogénique apparaît actuellement comme le test le plus adapté au monitoring de l'apixaban (Figure 3).

Conclusion

Bien qu'il n'y ait à l'heure actuelle pas d'évidence en faveur d'une surveillance de l'intensité de l'anticoagulation par les AOD dans la pratique médicale courante, le besoin de mesurer l'effet anticoagulant des AOD peut s'avérer utile dans certaines situations. Il est aussi nécessaire de connaître l'effet des AOD sur les tests d'hémostase afin de pouvoir renseigner correctement les praticiens demandeurs d'analyses d'hémostase.

Correspondance:
Anne.Angelillo-Scherrer@insel.ch

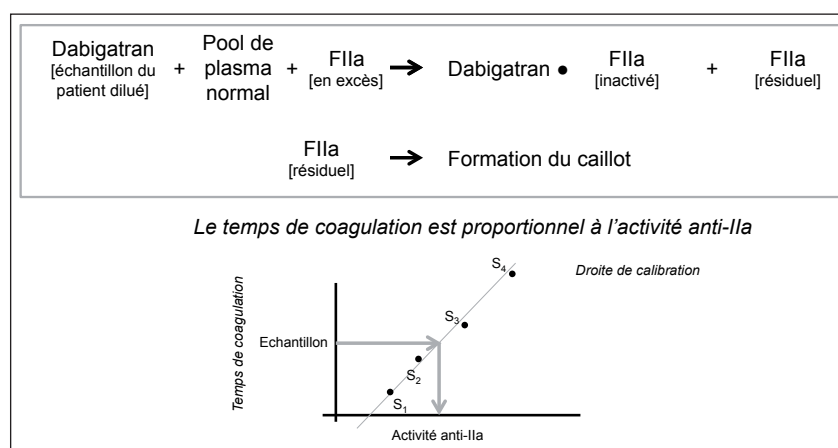


Figure 2: Mesure de l'Activité antithrombine (anti-IIa) liée au dabigatran – méthode anticoagulante (Hemoclot). L'échantillon du patient contenant du dabigatran est dilué avec du NaCl 0.15 M et mélangé avec le pool de plasma normal. Un excès d' α -thrombine (FIIa) est ensuite ajouté. Le dabigatran inactive une partie du FIIa. Le FIIa résiduel entraîne la formation du caillot. Le temps de coagulation est proportionnel à l'activité anti-IIa. Grâce à l'utilisation de standards pour le dabigatran (S1-S4), une droite de calibration peut être établie et la concentration plasmatique du dabigatran calculée à partir du temps de coagulation (flèche sur le graphique).

Références, figures et table

Vous trouverez les références, figures et table complètes en ligne sous: www.sulm.ch/f/pipette
→ Numéro actuel (n° 6-2014).