

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

Peut-on mesurer l'effet anticoagulant des NACOs? Intérêt des tests biologiques

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) ou anticoagulants oraux directs représentés à ce jour par le dabigatran étextilate, le rivaroxaban et l'apixaban et bientôt par l'edoxaban ont, parmi leurs avantages, l'absence de nécessité d'une surveillance régulière de la coagulation. En effet, ils ont une fenêtre thérapeutique large à posologie fixe et leur efficacité et sécurité ont été démontrées dans de grands essais cliniques dans lesquels la mesure des paramètres de la coagulation n'a pas été prise en compte.

Néanmoins, les NACOs ont un retentissement sur les paramètres de la coagulation, différent de celui des antivitamines K (AVK) et différent également d'un NACO à l'autre. Au-delà de la compréhension théorique des modifications induites de la coagulation, la connaissance de ces modifications pourrait s'avérer importante dans certaines situations.



→ G. HELFT¹, A. ANKRI²

¹ Institut de Cardiologie, GH Pitié-Salpêtrière, PARIS.

² UF Hémostase, Hématologie Biologique, GH Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Mode d'action des NACOs

Les NACOs sont des molécules à action spécifique soit antithrombine (anti-IIa), c'est le cas du dabigatran, soit anti-Xa, c'est le cas des autres NACOs. Le **tableau I** montre quelques-uns de leurs paramètres pharmacologiques. Leur action ne fait pas intervenir l'antithrombine, inhibiteur physiologique de la coagulation, elle est directe, spécifique, compétitive et réversible. Leur délai d'action est rapide, quasi immédiat et la Cmax (pic plasmatique) est de 2 à 4 heures. L'élimination est principalement rénale pour le dabigatran. Enfin, leur demi-vie d'élimination diffère peu; elle est comprise entre 12 et 14 h.

Indications potentielles des tests biologiques

Dans certaines situations particulières, la mesure de l'activité anticoagulante des NACOs est souhaitable et peut être utile :

- acte invasif urgent ;
- saignement menaçant le pronostic vital ;
- suspicion de surdosage (rappelons l'absence d'antidote à ce jour).

D'autres situations pourraient également justifier cette mesure :

- risque hémorragique élevé ;
- récurrence thrombotique ou hémorragique ;

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mécanisme d'action	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa
Délai d'action	Immédiat	Immédiat	Immédiat
Pic (Cmax)	2-4 h	2-4 h	3-4 h
Élimination	Rénale à 80 %	Rénale à 60 % Hépatique et fécale	Rénale à 25 % Hépatique et fécale
Demi-vie d'élimination	12-17 h	7-11 h	10-14 h

TABEAU I : Paramètres pharmacologiques des NACOs.

- interactions médicamenteuses ;
- aggravation d’une insuffisance rénale modérée, hépatique ;
- problème de compliance.

Importance du moment du prélèvement

L’heure du prélèvement est très importante à prendre en compte car **les paramètres de la coagulation varient en fonction du délai depuis la dernière prise**. Le prélèvement se fait préférentiellement au moment de l’activité anticoagulante maximale (Cmax environ 3 h après la dernière prise), ou encore juste avant la prise suivante (Cmin à l’état résiduel). Les prélèvements se font sur tubes citratés.

Résultats des tests

Comme écrit précédemment, les tests varient en fonction du NACO. Le biologiste doit être informé du traitement et de la pathologie associée afin de bien interpréter les tests. Il doit aussi connaître la sensibilité des tests vis-à-vis des différents anticoagulants. Le **tableau II** montre le retentissement des NACOs sur les tests usuels de la coagulation : temps de céphaline + activateur (TCA) et temps de prothrombine (TP).

1. Sous rivaroxaban

>>> TP et TCA

Il existe une corrélation inverse entre le TP et la concentration en rivaroxaban,

mais l’allongement dépend du réactif utilisé. Le TCA est aussi modifié mais le TP est plus sensible. Il peut arriver cependant que TCA et TP soient normaux ; dans ces conditions, se pose la question de l’efficacité du traitement. L’INR ne doit pas être pris en considération. Le dosage des facteurs de la coagulation est influencé par la présence de rivaroxaban et pose des problèmes d’interprétation.

>>> Activité anti-Xa

Le rivaroxaban peut être quantifié de façon indirecte par le dosage de l’activité anti-Xa : les coffrets mesurant cette activité anti-Xa doivent être étalonnés pour le rivaroxaban. À la posologie de 20 mg une fois par jour, la concentration maximale au pic (3 heures après la prise) a été mesurée en moyenne à 290 ng/mL (valeurs de 177 à 409 pour les 5^e et 95^e percentiles) et la concentration résiduelle à 32 ng/mL (valeurs de 5 à 155 pour les 5^e et 95^e percentiles). Le dosage direct de la concentration de rivaroxaban est en cours de mise au point. Ces concentrations ne sont pas utilisables pour une adaptation posologique en routine.

2. Sous dabigatran étexilate

>>> TP et TCA

Le TCA s’allonge sous dabigatran, mais la relation n’est pas linéaire, elle est curvilinéaire. Le TCA correspondant à la concentration à l’état résiduel ne

devrait pas dépasser deux fois le témoin. Il dépend aussi du réactif utilisé. Le TCA est plus sensible que le TP à l’effet anticoagulant du dabigatran. Le résultat de l’INR ne doit pas être utilisé car il ne reflète pas le niveau d’anticoagulation.

>>> Activité anti-IIa

Le temps de thrombine est très sensible et corrélé à la présence de dabigatran. Les résultats sont dépendants des réactifs et des automates utilisés. Trois méthodes sont proposées : le temps de thrombine diluée, le temps d’écarine (ECT) et un dosage de l’activité anti IIa chromogénique. Actuellement, la méthode la plus utilisée est le temps de thrombine diluée qui permet d’évaluer indirectement la concentration de dabigatran. À la posologie de 150 mg deux fois par jour, la concentration maximale au pic (2 heures après la prise) a été mesurée en moyenne à 175 ng/mL (valeurs de 117 à 275 pour les 25^e et 75^e percentiles), la concentration résiduelle à 91 ng/mL (valeurs de 61 à 143 pour les 25^e et 75^e percentiles). Le dosage direct de la concentration de dabigatran est en cours de mise au point. Un temps de thrombine dilué correspondant à une concentration plasmatique de dabigatran > 200 ng/mL est associé à un risque augmenté de saignement. Il existe une étroite corrélation entre la concentration plasmatique de dabigatran et le niveau de l’effet anticoagulant.

3. Sous apixaban

Selon les mentions légales du produit, l’INR et le TCA sont modifiés. Mais, aux doses thérapeutiques, les modifications de ces paramètres sont faibles et très variables. Peu de données sont disponibles actuellement.

Il faut retenir que le dosage des concentrations plasmatiques des NACOs (exprimées en mg/mL de plasma) est possible mais ne permet pas d’ajustement posologique en routine.

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Diminution du TP (taux de prothrombine)	++	+	+
Allongement du TCA	+	++	+
Allongement du temps de thrombine	–	++	–
Activité anti-Xa	++	–	++
Activité anti-IIa	–	++	–

TABLEAU II : Retentissement du rivaroxaban, du dabigatran et de l’apixaban sur les tests usuels de coagulation.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

Les NACO peuvent modifier un bilan de thrombophilie qui peut néanmoins être effectué partiellement, en prévenant le biologiste de la présence du NACO. Il est recommandé de faire le bilan le plus à distance possible de la dernière prise du NACO.

Biologie et changement de "paradigme"

Il faut intégrer que le paramètre biologique le plus important à prendre en considération dans la pratique quotidienne est... **la clairance de la créatinine** (calculée selon la méthode de Cockcroft). En effet, si la clairance de la créatinine calculée selon la méthode de Cockcroft est inférieure à 30 mL/min, les NACO sont à utiliser avec une extrême prudence, voire contre-indiqués sauf pour l'apixaban qui pourrait être pres-

crit à posologie réduite si la clairance est entre 15 et 30 mL/min.

Il ne faut pas oublier que les NACO sont des médicaments anticoagulants et, avant toute prescription, l'interrogatoire et la réalisation d'un TP-TCA permettent d'éliminer une pathologie hémorragique sous-jacente et des anomalies préexistantes de la coagulation modifiant l'interprétation des tests.

Conclusion

Les tests d'hémostase utilisés en routine ne permettent pas d'apprécier précisément le niveau de l'activité anticoagulante des NACO. En dehors de situations particulières à risque, la mesure de l'activité anticoagulante des NACO n'est pas justifiée. De nouveaux tests sont à l'étude pour affiner le dosage

des NACO si nécessaire. Une collaboration étroite avec le biologiste est indispensable.

Les tests usuels de la coagulation ne doivent pas être utilisés pour mesurer la coagulation chez les patients sous NACO.

Bibliographie

1. BAGLIN T. The role of laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013;11:122-128.
2. TRIPODI A. Laboratory tests and the new oral anticoagulants. *Thrombosis Research*, 2012;130:S9-S97.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

+ riche + interactif + proche de vous