

Des “anciens” aux “nouveaux” anticoagulants Rôle de la biologie

Isabelle Gouin-Thibault

Laboratoire d'Hématologie, GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca (AP-HP)
INSERM UMR-S1140, Université Paris Descartes



Journées Nationales de Biologie Praticienne - El Jadida - 4 Avril 2014

Voie orale

Voie parentérale

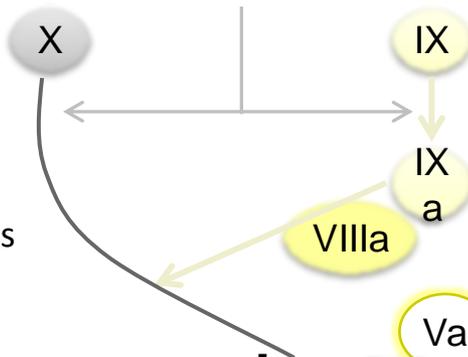


Initiation

FT/VIIa

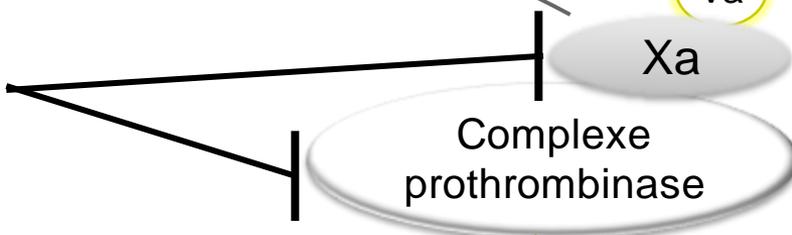
AVK

Facteurs
II, VII, IX, X
hypo- γ -carboxylés

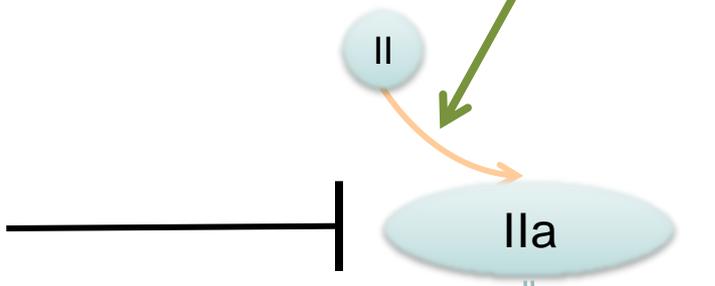


Amplification

rivaroxaban
apixaban
edoxaban
betrixaban



dabigatran

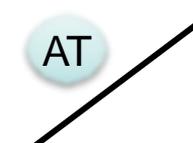


Fibrinof ormation

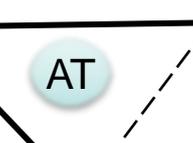
Fibrinogène

Fibrine

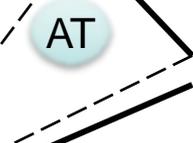
fondaparinux



danaparoiide

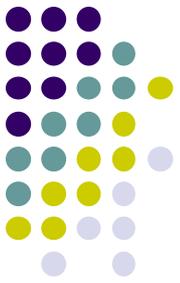


HBPM
HNF

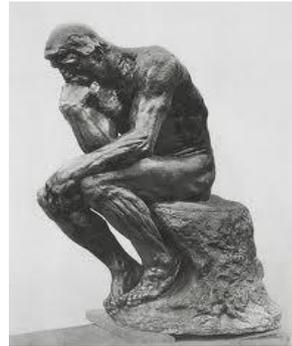


argatroban
bivalirudine





- Héparine non fractionnée
 - 1^{ère} utilisation ~ 1940
 - 2014



- TCA : ratio ~~5-2,5~~

Dépend des réactifs (1,5 à 8)

- Anti-Xa : 0,3-0,7 UI/mL

Surveillance biologique : Héparine sodique, calciparine®



But : adaptation des doses => surveillance quotidienne

IV
continue

SC

**Heure de
prélèvement**

Indifférente à partir
de la 4^{ème} heure
de traitement

mi-distance
entre 2
injections

**TCA
(ratio)**

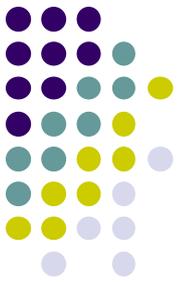
1,5 à 4,0-5,0....
(en fonction des réactifs)

**Valeurs
cibles**

**Anti-Xa
(UI/mL)**

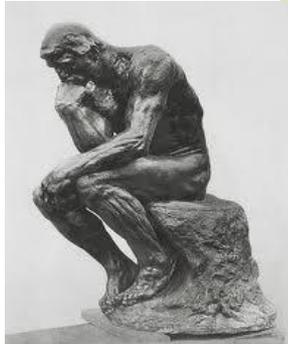
0,3 à 0,7

HNF, HBPM et surveillance biologique ...



- Héparines de Bas Poids Moléculaires

- 1^{ère} utilisation ~ 1985
- 2014



- HBPM : ~~0,5~~ U anti-Xa/mL
- Dépend des molécules

Activités anti-Xa moyennes (UI/ml) pour différentes HBPM au pic



But : dépister un surdosage chez les sujets à risque

**Deux injections
par jour**

(3 à 4 heures après inj.)

**Injection unique
par jour**

(4 à 6 heures après inj.)

Fraxiparine[®] 1,0 ± 0,2

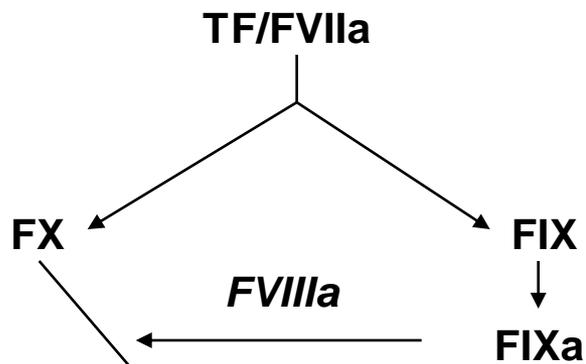
Fraxodi[®] 1,34 ± 0,15

Lovenox[®] 1,20 ± 0,17

Fragmine[®] 0,6 ± 0,25

Innohep[®] 0,87 ± 0,15

Anticoagulants oraux directs (AOD)



Anti-Xa directs
- rivaroxaban (Xarelto®)
Prophylaxie ETEV, chirurgie orthopédique
Prévention des AVC, FA
Traitement TVP et EP

- apixaban (Eliquis®)
Prophylaxie ETEV en chirurgie orthopédique
Prévention des AVC dans la FA

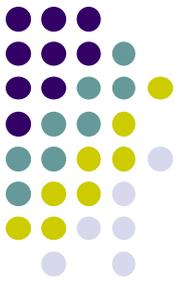


Anti-IIa directs
- dabigatran (Pradaxa®)
Prophylaxie ETEV, chirurgie orthopédique
Prévention des AVC, FA



Fibrinogène → Fibrine

Anticoagulants oraux directs et biologie



- **Interférences avec les tests de coagulation**
 - Bilans d'hémostase de routine (pré-, post-chirurgie...), bilans de thrombose
 - Part de l'effet du médicament / éventuelle coagulopathie??

- **Mesure de l'activité anticoagulante des nouveaux anticoagulants**

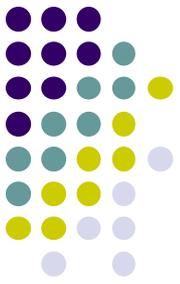
AOD : interprétation du bilan hémostasie



- **Rivaroxaban, dabigatran** : prolongation des temps de coagulation
 - Allongement du TCA, diminution du TP, dépendant des réactifs
 - Sous-estimation du fibrinogène avec certains réactifs
 - Allongement du temps de thrombine (dabigatran)
- **Apixaban**
 - Effet très limité, dépend des réactifs
- **Dépend de l'heure prélèvement/heure administration**
- **Variabilité inter-individuelle**

AOD et interprétation d'un bilan hémostasie

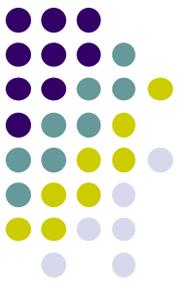
GEHT, <http://www.geht.org>



Test	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Taux de Prothrombine (TP)	Diminution sensibilité dépend du réactif	Diminution sensibilité très dépendante du réactif	Très peu sensible
Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)	Allongement dépendant du réactif	Allongement dépendant du réactif peu sensible	Très peu sensible
Fibrinogène	Méthode de Clauss : dépend du titre de la thrombine du degré de dilution du plasma	Méthode de Clauss : pas d'effet Fibrinogène dérivé du TQ : sous-estimation de la concentration	Pas d'effet
Temps de thrombine	Allongement +++ test très sensible	Pas d'effet	Pas d'effet
Mesure de l'activité coagulante des facteurs II, V, VII, X, VIII, IX, XI, XII	Sous-estimation dépend du réactif et de la dilution du plasma	Sous-estimation dépend du réactif et de la dilution du plasma	Très peu sensible



limiter les bilans d'hémostasie chez patients traités par AOD
 Si besoin, prélèvement juste avant la prise du médicament



dabigatran, rivaroxaban et apixaban

Antithrombine activité

Surestimation (risque de masquer un déficit)

- basé sur activité anti-Xa (rivaroxaban et apixaban)
- basé sur activité anti-IIa (dabigatran)

Protéine C, S activité anticoagulante

Surestimation (risque de masquer un déficit)

Résistance à la protéine Ca

Augmentation des ratios : faux négatifs

Recherche d'anticoagulant circulant de type lupique

Augmentation des ratios : faux positifs



Tests pouvant être réalisés chez les patients traités par dabigatran, rivaroxaban et apixaban

Antithrombine

Activité :

- basé sur activité anti-Xa (dabigatran)
- basé sur activité anti-IIa (rivaroxaban et apixaban)

Antigène

Protéine C

Activité amidolytique

Antigène

Protéine S

Antigène libre

Résistance à la protéine Ca

Mutation Q506 du facteur V

Mutation G20210A du gène de la prothrombine

Mutation G20210A du gène de la prothrombine

Recherche d'anticoagulant circulant de type lupique

Anticorps anticardiolipine Anticorps anti-bêta2GPI



Mesure de l'activité anticoagulante des anticoagulants oraux directs

- **“Monitoring” non nécessaire**
 - Développement clinique sans surveillance biologique
 - Marge thérapeutique large
 - Bonne prédiction de l'effet anticoagulant

- **Mesure de l'activité anticoagulante utile dans des situations cliniques particulières**
 - Saignement
 - Gestes invasifs
 - Risque d'accumulation : insuffisance rénale, hépatique, polymédication, co-morbidités, “petits poids”



Saignements et AOD



- Cas rapportés, étude des facteurs de risques

Lillo-Lelouet A, 2012, Siegal DM 2013, Reilly PA 2013, Goodman SG 2013

- Japon, Nouvelle Zélande, Australie
 - Alerte sur le risque hémorragique/fonction rénale
- Europe
 - Modification des RCP avec réévaluation de la fonction rénale durant le traitement (ANSM)
 - Plan de gestion des risques
 - Rapports de pharmacovigilance (France)



mésusage, âge, insuffisance rénale,
interactions médicamenteuses

Evaluation de la fonction rénale et traitement anticoagulant



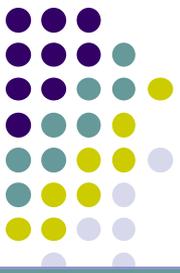
Formule de Cockcroft

$$\text{Cl. Créat (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatininémie (}\mu\text{mol/L)}} \times k$$

(k = 1,04 femmes ; 1,23 hommes)

- Evaluation du risque hémorragique
- Prise en compte des facteurs de risque
- Formule des essais cliniques

Mesure de l'activité anticoagulante



Avantages

Inconvénients

Tests globaux

TP, TCA, temps de thrombine

Disponibles dans tous les laboratoires
Réalisation facile

Non spécifiques,
Sensibilité variable

Tests spécifiques

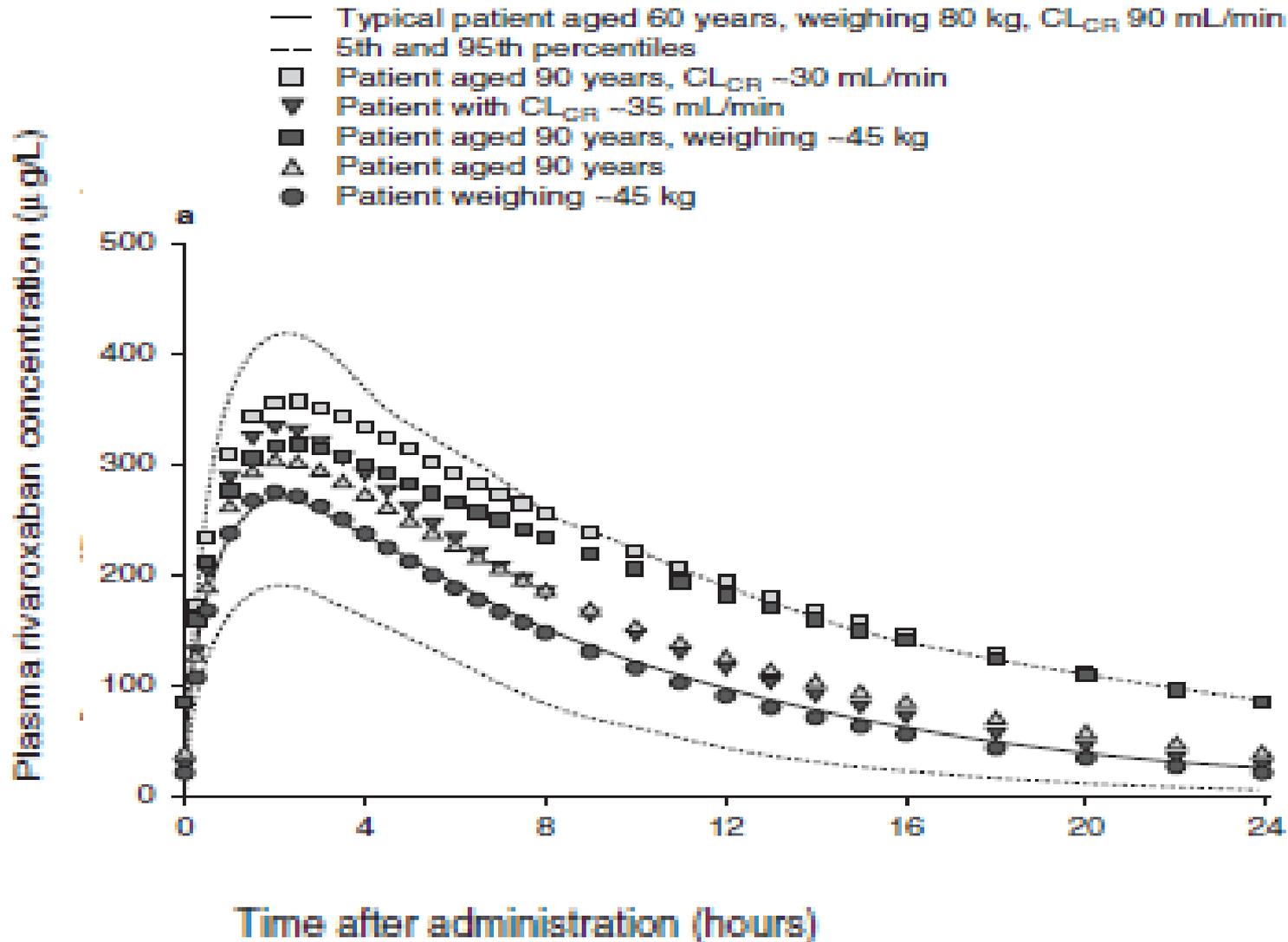
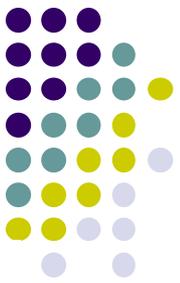
Anti-IIa (dabigatran)
Anti-Xa (rivaroxaban, apixaban)

Mesure précise et fiable de l'activité anticoagulante

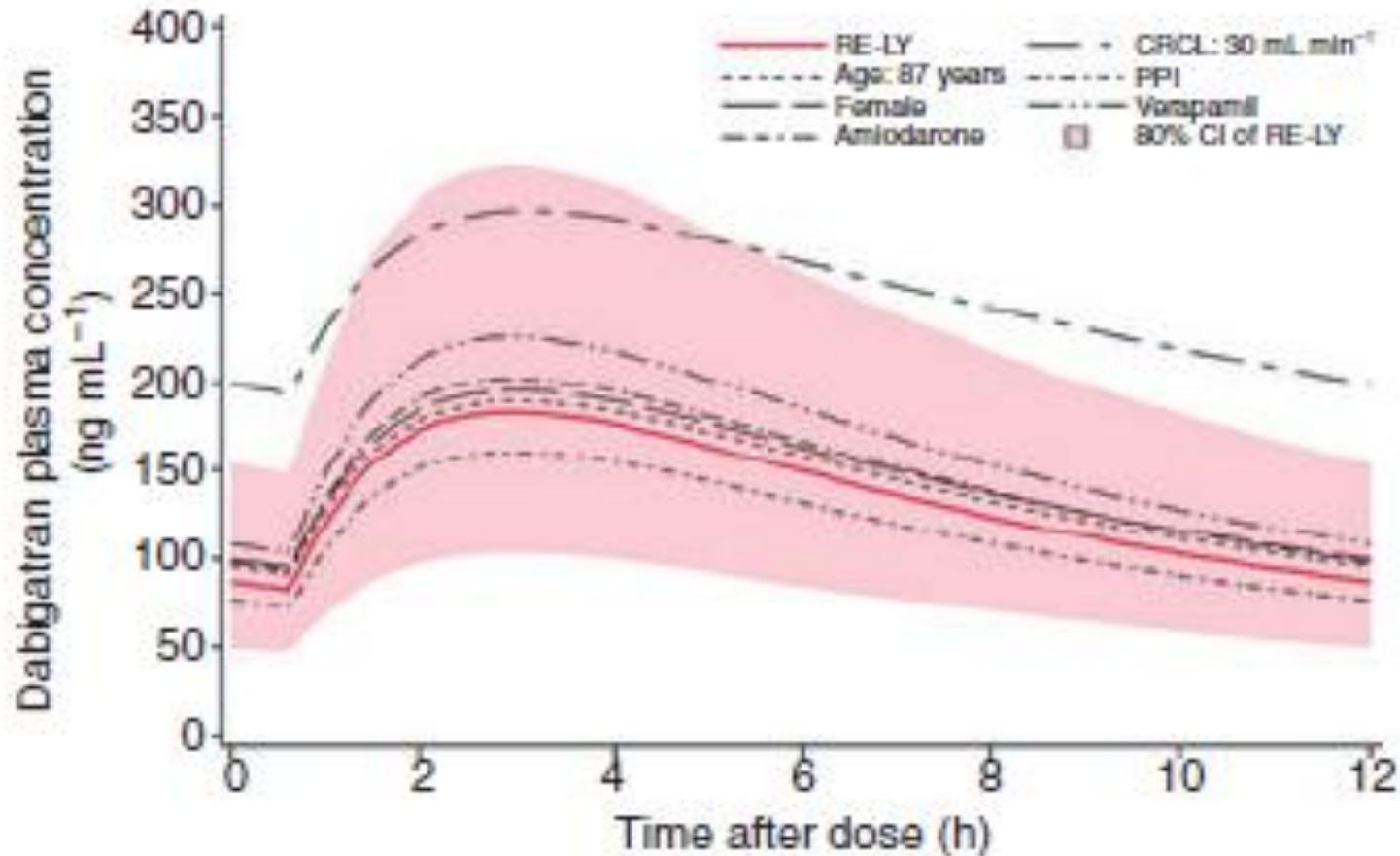
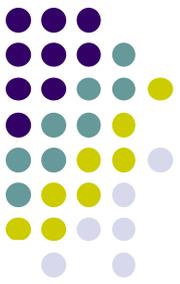
Non disponibles dans tous les laboratoires

- **Heure de prélèvement / heure d'administration**
- **Valeurs de référence pour chaque molécule et chaque indication**

Concentrations estimées de rivaroxaban après administration de 20 mg/jour



Concentrations estimées de dabigatran après administration de 150 mg x 2/jour



Mesure de l'activité anticoagulante



Rivaroxaban : moy (5^{eme}- 95^{eme} percentile)

10 mg x 1 : Cmax : 125 ng/mL (91-195)

Cmin : 9 ng/mL (1-38)

20 mg x 1 : Cmax : 215 ng/mL (22-535)

Cmin : 32 ng/mL (6-239)

Dabigatran : moy (25^{eme}- 75^{eme} percentile)

220 mg x 1 : Cmax : 70, 8 ng/mL (35-162)

Cmin : 22 ng/mL (13-36)

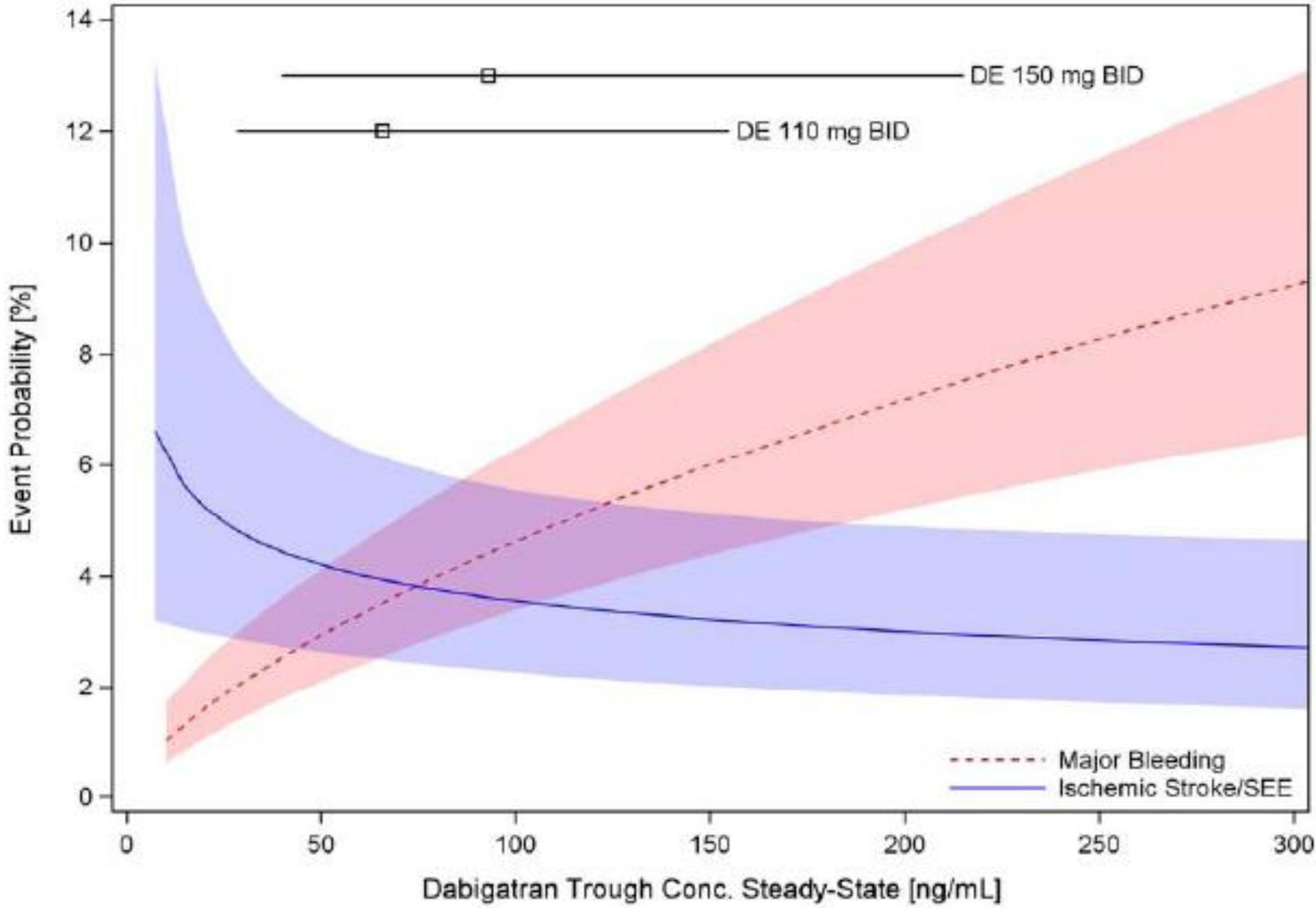
150 mg x 2/j : Cmax : 175 ng/mL (117-275)

Cmin : 91 ng/mL (61-143)

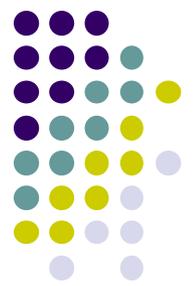
Seuils de surdosage : mesure avant la prise suivante

- 67 ng/mL (préventif)
- 200 ng/mL (traitement de la FA)

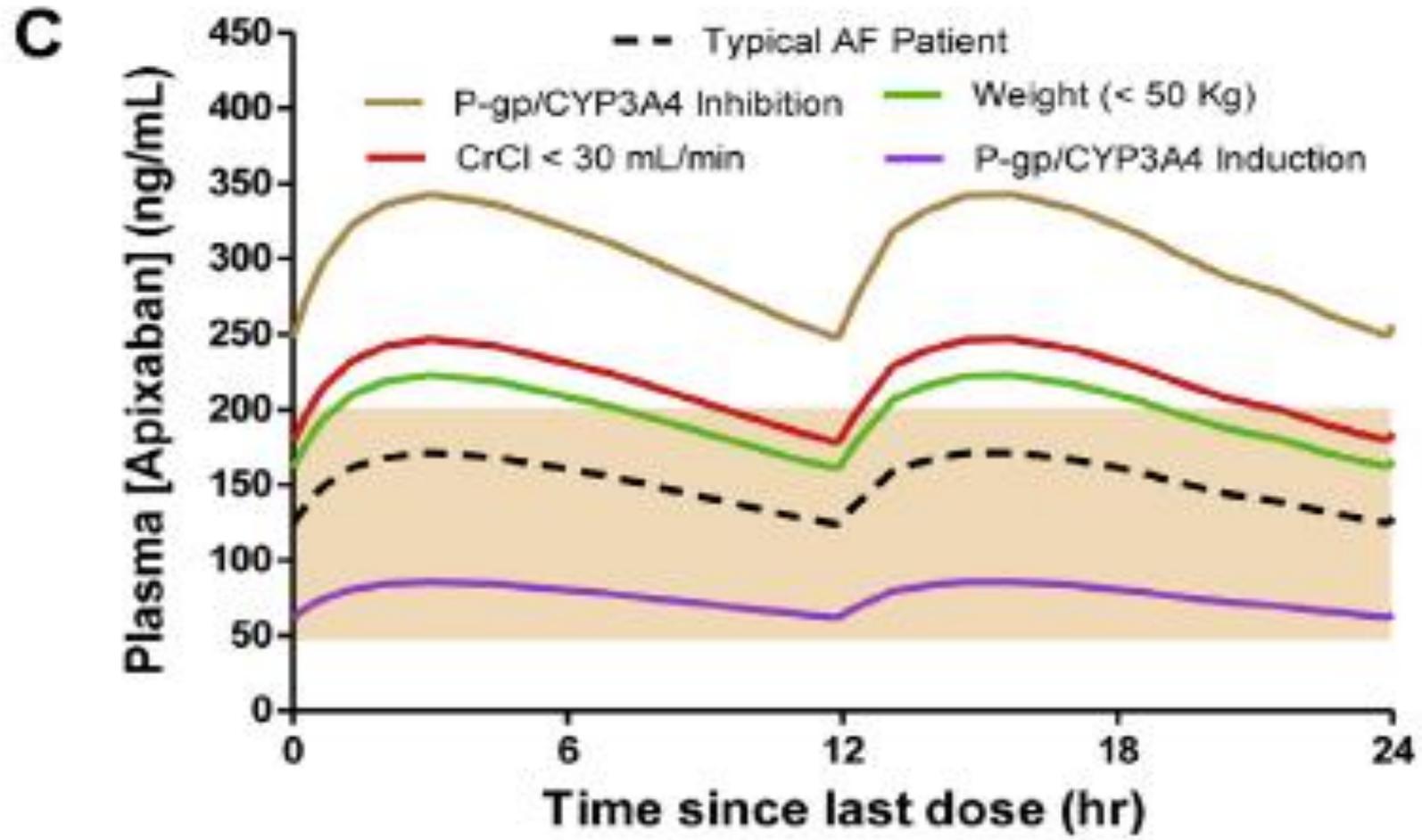
Concentrations de dabigatran et évènements cliniques



Apixaban

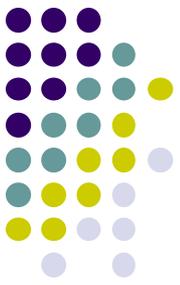


→ Etude de phase II, 5 mgx2/j



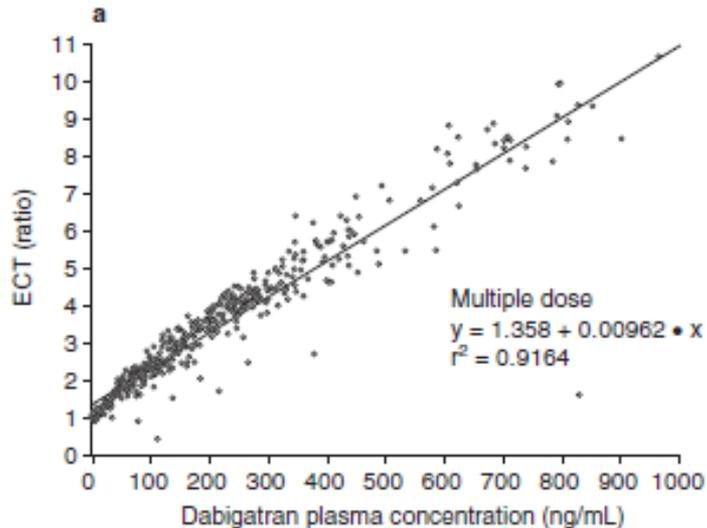
Dabigatran : mesure de l'activité anticoagulante

Tests spécifiques : activité anti-IIa

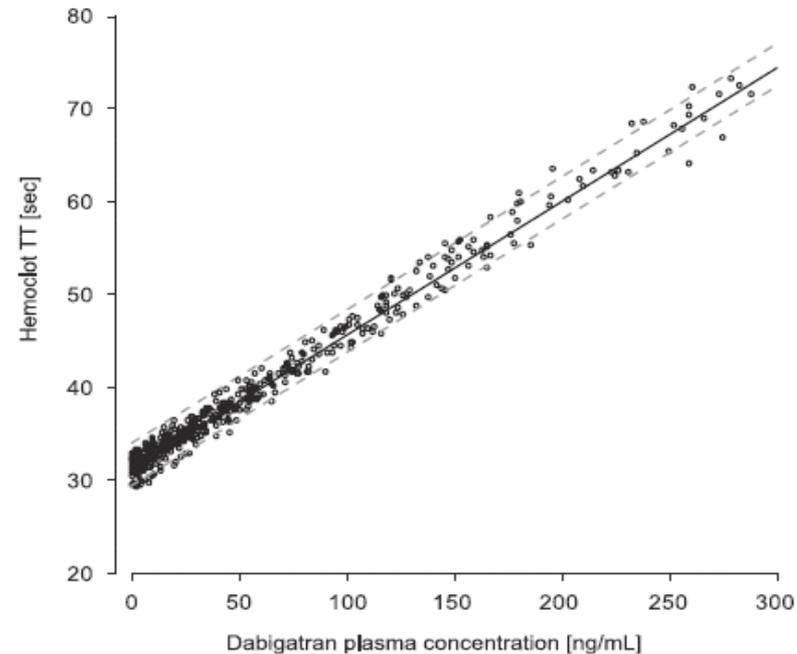


Volontaires sains

Test à l'écarine



Temps de thrombine dilué (Hemoclot®)



Calibrants dabigatran disponibles : expression en ng/mL



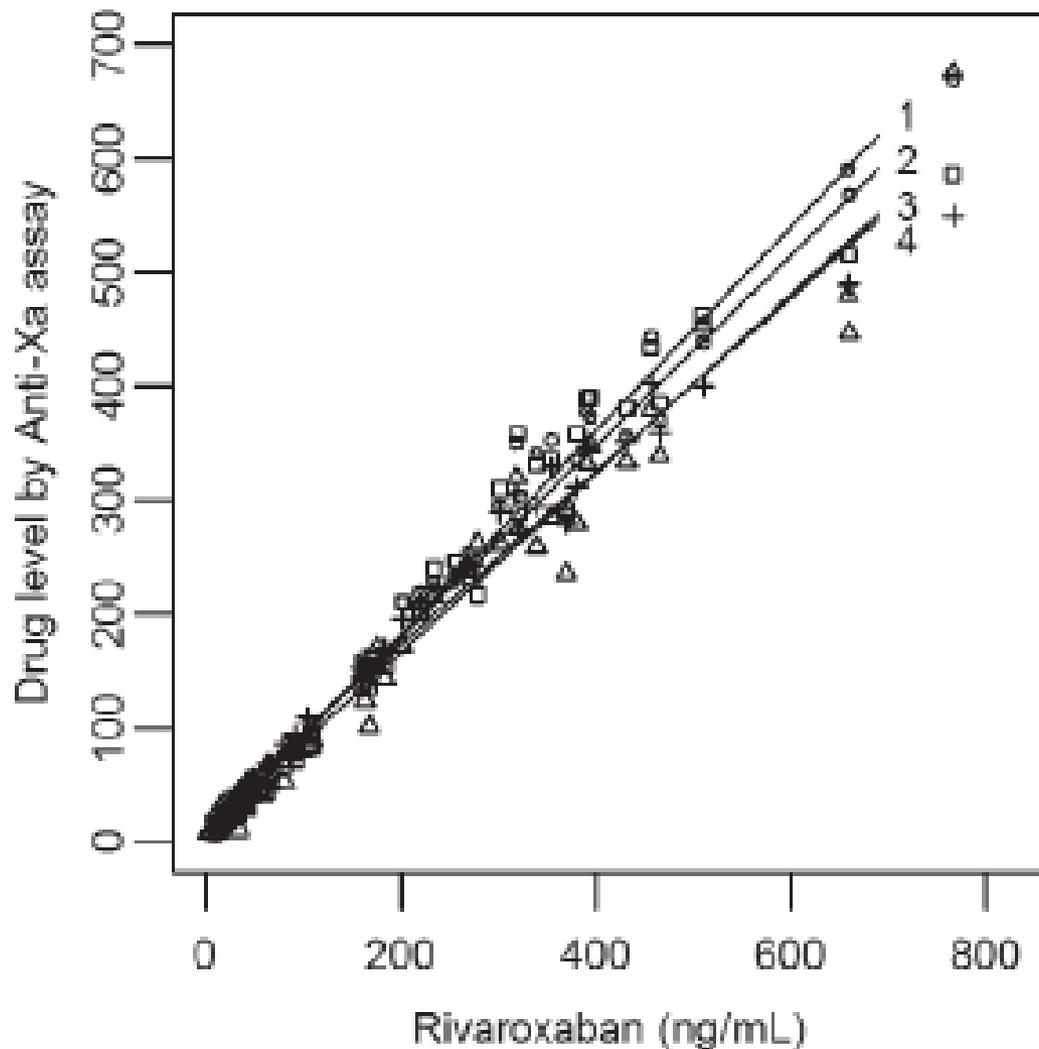
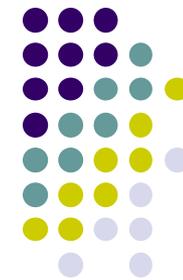
Rivaroxaban, apixaban :

Mesure de l'activité anticoagulante

Tests spécifiques : activité anti-Xa

- ❑ **Configurations/calibrations spécifiques** : tests d'activité anti-Xa calibrés pour HBPM, HNF, fondaparinux ne sont pas adaptés
- ❑ Calibrants et contrôles disponibles : **expression en ng/mL**
- ❑ Méthodes avec ajout d'AT exogène : « surestimation » de la concentration
- ❑ Rotachrom[®] modifié, STA[®]-Liquid anti-Xa (Stago), Hemosil-heparin[®] liquid (IL), Biophen heparin (LRT)[®] Biophen[®] DiXal (Hyphen BioMed)
- ❑ Très bonne corrélation avec les dosages par spectro de masse

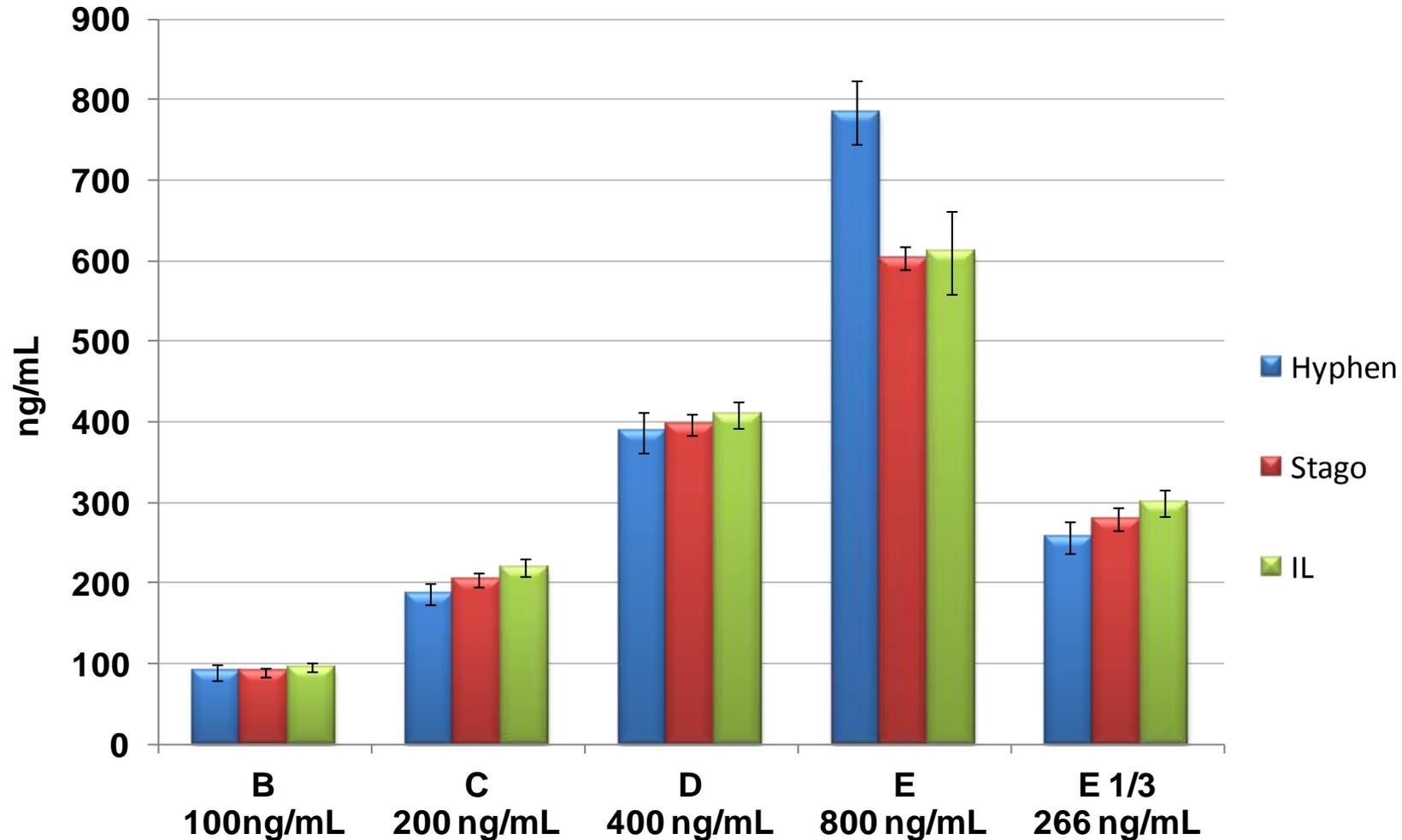
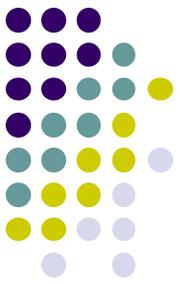
Rivaroxaban : mesure de l'activité anti-Xa/LC-MS



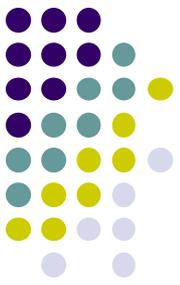
- 1 : Coamatic/BCS
- 2 : STA Rotachrom/STA-R
- 3 : Berichrom/ BCS
- 4 : Biophen DiXa/ACL Top

Apixaban : activité anti-Xa

Etude multicentrique GEHT, 13 laboratoires



Mesure de l'activité anticoagulante des AOD



■ Tests « spécifiques » anti-Xa, anti-IIa

- Tests fiables
- Précision et justesse pour les valeurs extrêmes? (<50ng/mL, >400ng/mL), limites de quantification et de détection à définir précisément
- Mesure quantitative en ng/mL
- Calibrants, contrôles et configurations spécifiques nécessaires

■ Tests globaux d'hémostase : TP, TCA

- Si tests spécifiques non disponibles
- Non spécifiques et sensibilité variable en fonction des réactifs : pas de quantification du niveau d'anticoagulation, suspicion de surdosage en cas « d'allongement important »
- Rivaroxaban, dabigatran : sensibilité variable du TP et TCA
- Apixaban : TP et TCA très peu sensibles
- Détermination de la sensibilité du TP et TCA dans chaque laboratoire avec plasmas calibrés

Mesure de l'activité anticoagulante des AOD : Quels patients?



- Chez patients à risque d'accumulation???
 - En cas de pathologie aiguë et/ou traitement pouvant modifier la cinétique du médicament?
 - Heure de prélèvement : concentration résiduelle (avant la prise suivante)
 - Valeurs de références, seuils de surdosage : à définir plus précisément
 - Variabilité inter-individuelle importante
- Saignements, gestes invasifs (*propositions GIHP*)

Prise en charge d'un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban, au long cours présentant un saignement ou nécessitant une chirurgie urgente

Gilles Pernod et Pierre Albaladejo,

pour le  Groupe d'intérêt
en hémostase
péri-opératoire

Pernod G. Ann Fr Anesth Reanim. 2013

[Dabigatran] \leq 30 ng /ml

- Opérer

30 ng/ml < [Dabigatran] \leq 200 ng/ml

- Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***

200 ng/ml < [Dabigatran] \leq 400 ng/ml

- Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Retarder au maximum l'intervention
- Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft < 50 ml/mn
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser***

[Dabigatran] > 400 ng/ml

- Surdosage – Risque hémorragique majeur
- Discuter la dialyse avant la chirurgie

En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie du dabigatran est nettement augmentée



*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »

**Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml

***Cette proposition s'applique essentiellement aux situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

- CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

[Rivaroxaban] \leq 30 ng/ml

- Opérer

30 ng/ml < [Rivaroxaban] \leq 200ng/ml

- Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***

200ng/ml < [Rivaroxaban] \leq 400 ng/ml

- Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage**
ou (si délai incompatible avec l'urgence)
- Retarder au maximum l'intervention
- Opérer, si saignement anormal : antagoniser***

[Rivaroxaban] > 400 ng/ml

- Surdosage – Risque hémorragique majeur



*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »

**Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml

***Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

- **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg** en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Hémorragie dans un organe critique
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire...)

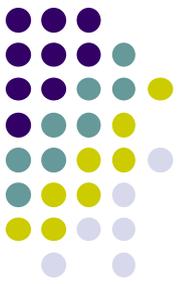
- 1) FEIBA® 30-50 UI / kg*
ou
- 2) CCP 50 UI / kg*

**Hémorragie grave
selon la définition HAS 2008**
(hors cas précédent)

- Si []** \leq 30 ng / ml : pas d'antagonisation
- Privilégier un geste hémostatique si réalisable
- Si pas de geste hémostatique immédiat
et si []** > 30 ng / ml
- ▶ Discuter l'antagonisation*** (pas toujours nécessaire)



* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
** [] signifie concentration
*** CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention



Concordance entre TP/TCA et mesure concentration de rivaroxaban ou dabigatran

	Anti-IIa dabigatran ≤30 ng/mL	Anti-IIa dabigatran >30 ng/mL	Total 100%	Anti-Xa rivaroxaban ≤30 ng/mL	Anti-Xa rivaroxaban >30 ng/mL	Total 100%
TP >80% et TCA r < 1,20	10 (100%)	0	10	10 (55%)	8 (45%)	18
TP <80% ou TCA r > 1,20	5 (13%)	33 (87%)	38	9 (24%)	37 (76%)	46
TT <25 sec	6 (100%)	0	6			
TT >25 sec	9 (26%)	25 (74%)	34			



Non concordance entre les « tests globaux » et tests spécifiques :
 26,5 % des patients sous rivaroxaban
 10,4 % des patients sous dabigatran

Nouveaux anticoagulants

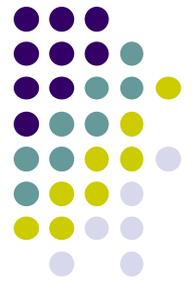


■ Avancée thérapeutique

- Prudence
- Respect des AMM
- Evaluation de la CrCl avec la formule de Cockcroft régulièrement

■ Biologie

- Tests d'hémostase difficilement interprétables
- Heure administration, de prélèvement indispensables à l'interprétation
- Mesure de l'activité anticoagulante par les tests « ciblés » préférables aux tests usuels.





	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
	FA Hémorragie	FA Fracture cheville	PTG Hémorragie à 7j
TP (%)	52	54	92
TCA (sec) ratio	70 2,07	41 1,24	37 1,13
Temps de thrombine (sec)	> 180	/	/
Mesure de l'activité anticoagulante	160 ng/mL	200 ng/mL	180 ng/mL