



INTÉRÊT DU DOSAGE DES AOD (ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS)

Dr Anne Bauters, Laboratoire d'hémostase, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille

CONTEXTE

L'arrivée sur le marché depuis 2008 de nouveaux anticoagulants oraux directs non AVK (AOD), de mêmes indications thérapeutiques que les AVK, mais de mécanismes d'action plus spécifiques, a suscité l'espoir qu'à efficacité thérapeutique égale ou supérieure, les complications hémorragiques seraient réduites.

Il s'agit d'un anti-IIa (Dabigatran), et de quatre anti-Xa (Rivaroxaban, Apixaban et Edoxaban, Betrixaban en développement). Ces anticoagulants ne nécessitent pas en théorie de surveillance de leur activité anticoagulante. Ils présentent l'avantage par rapport aux AVK de ne pas interagir avec l'alimentation, mais ils ne sont pas dénués d'interactions médicamenteuses. Des situations à risque hémorragique sont également identifiées : âge, insuffisance rénale, poids corporel < 50kg, associations médicamenteuses, pathologies ou interventions à risque hémorragique.

En prévention de la maladie thromboembolique veineuse en post opératoire d'une chirurgie orthopédique, les AOD sont une alternative à l'héparinothérapie pour des sujets sans insuffisance rénale ou hépatique, chez lesquels ils sont donc administrés par voie orale sans obligation de contrôles biologiques répétés.

Dans l'indication de la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, les AOD sont avant tout prescrits chez :

- les patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas assuré malgré une observance correcte ;
- les patients pour lesquels les AVK sont mal tolérés ;
- les patients qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Trois antidotes injectables pour neutraliser l'effet des anticoagulants sont en cours d'évaluation. L'idarucizumab est un fragment d'Ac monoclonal qui neutralise l'effet du Dabigatran. L'andexanet alfa est une molécule modifiée recombinant le facteur Xa, qui réverse tous les inhibiteurs du facteur Xa (oraux directs et injectables indirects). L'aziparine est une petite molécule synthétique qui présente une activité potentiellement universelle de neutralisation de l'effet de tous les anticoagulants. Compte tenu de la croissance anticipée de l'utilisation des AOD, l'introduction de ces antidotes suscite un réel intérêt. A ce jour, les études ont été réalisées principalement chez des volontaires sains.

TESTS DE COAGULATION

Si l'absence de nécessité de surveillance régulière de la coagulation fait partie des avantages des AOD, cela ne signifie pas que ces anticoagulants ne modifient pas les tests de coagulation. En effet, les AOD modifient les paramètres de la coagulation, et ce de façon différente d'un AOD à l'autre. Du fait de leur activité anti-IIa ou anti-Xa directe, les AOD affectent un grand nombre de tests de coagulation, ce qui n'était pas le cas avec les anticoagulants dont l'activité est médiée par l'antithrombine (héparines et héparinoïdes).

Cet effet porte sur tous les tests de coagulation et notamment les tests dits de routine (TP, TCA, dosage des facteurs de la coagulation, et temps de thrombine pour le Dabigatran), mais aussi sur les tests plus spécialisés comme la recherche d'un anticoagulant lupique, ou le dosage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (Antithrombine, protéine C, protéine S).

Cet effet varie en fonction des réactifs utilisés, il est présent dès les posologies préventives, mais il est évidemment plus net au Tmax qu'en résiduel, avant la prise suivante. Ainsi, lors de la réalisation chez un patient traité par AOD, d'un bilan pour l'exploration de l'hémostase en situation d'urgence (acte invasif, saignement menaçant le pronostic vital, suspicion de surdosage), il est difficile d'évaluer la part de l'effet de l'AOD de celle d'une éventuelle coagulopathie.

Dans un autre registre, l'interprétation d'un bilan à la recherche d'une thrombophilie biologique peut s'avérer difficile, la présence d'un AOD normalise faussement l'activité des inhibiteurs physiologiques mesurée par techniques coagulantes, et peut positiver la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique.

DOSAGE DE L'ACTIVITÉ ANTICOAGULANTE

La mesure de l'activité anticoagulante apparaît utile en cas de geste invasif urgent, de saignements menaçant le pronostic vital, de suspicion de surdosage. Cette mesure repose sur des tests anti-IIa ou anti-Xa spécialement adaptés à l'AOD considéré. A l'aide de trousse de calibration et de contrôles propres à chaque molécule, les résultats sont exprimés en unités pondérales (ng/mL).

Les demandes de dosages de l'activité anticoagulante des AOD (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) peuvent être adressées au laboratoire 24H/24H, en précisant la molécule, la posologie, l'heure de la dernière prise et l'heure du prélèvement.

EN RÉSUMÉ :

Les tests usuels de coagulation (TP, TCA) sont affectés à des degrés divers en fonction de la molécule et des réactifs du laboratoire.

Ces tests (TP, TCA) ne sont pas adaptés à la surveillance biologique des AOD, pas plus qu'à la mesure du taux plasmatique de ces anticoagulants. Le laboratoire n'a aucun rôle dans l'adaptation de la posologie.

La présence d'un AOD à forte concentration rend difficile l'interprétation d'un bilan d'hémostase.

La mesure de la concentration plasmatique de l'AOD est facilement réalisable et utile pour adapter la prise en charge des patients en situation d'urgence.

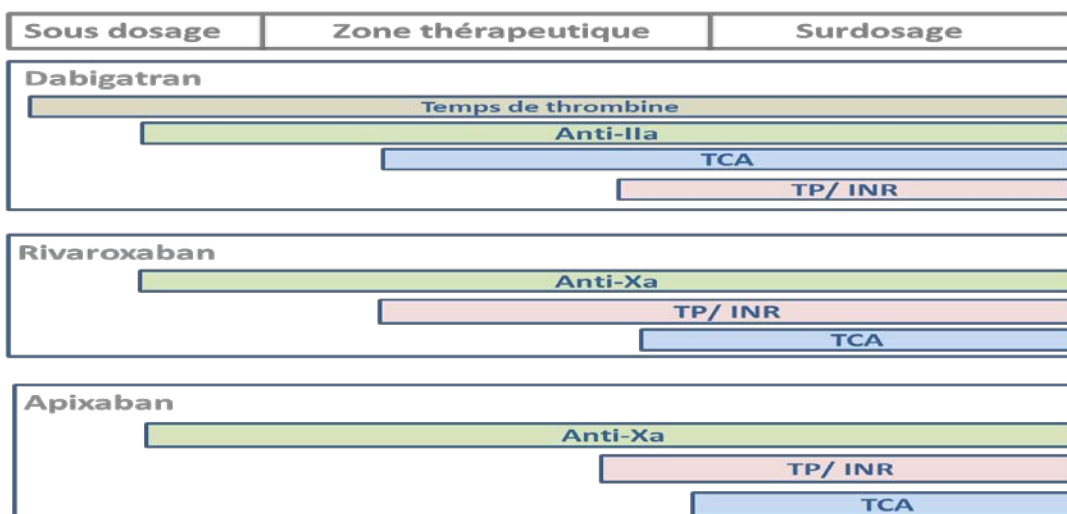


Figure1. Sensibilité des tests de coagulation aux différents AOD en fonction de la concentration plasmatique.

(Adam Cuker. J Am Coll Cardiol 2014, 16;64 (11))