

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

Isabelle Gouin-Thibault

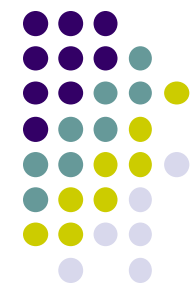
Laboratoire d'Hématologie, GH Cochin-Hôtel Dieu-Broca (AP-HP)  
INSERM UMR-S1140, Université Paris Descartes



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

# Voie orale

# Voie parentérale

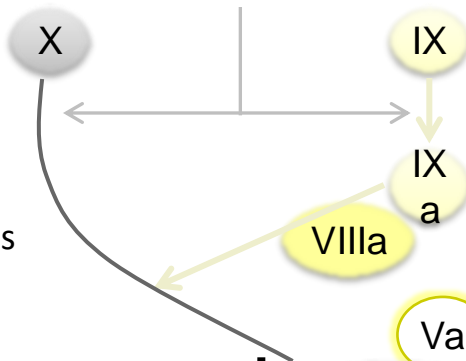


Initiation

FT/VIIa

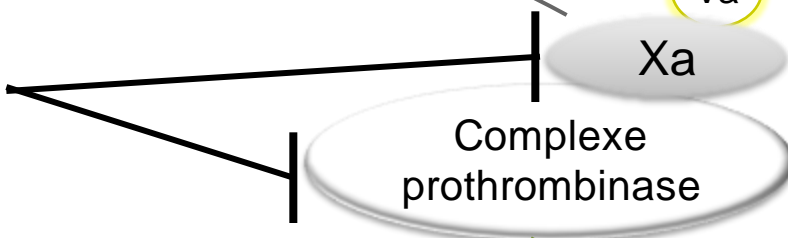
AVK

Facteurs  
II, VII, IX, X  
hypo- $\gamma$ -carboxylés

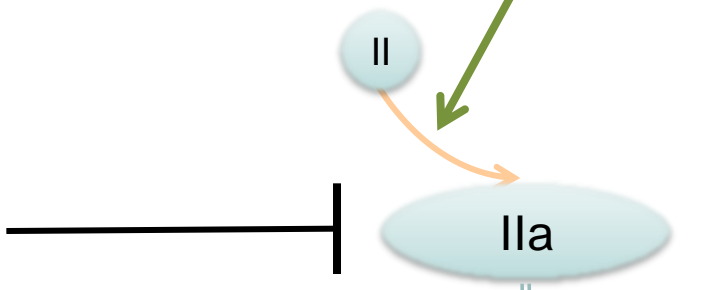


Amplification

rivaroxaban  
apixaban  
edoxaban  
betrixaban



dabigatran



Fibrinoformation

Fibrinogène

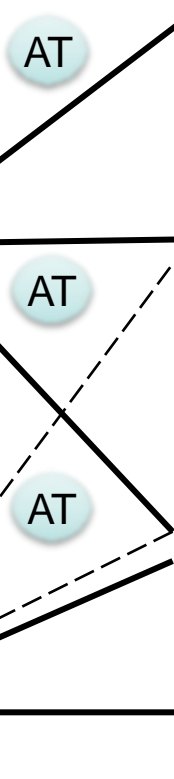
Fibrine

fondaparinux

danaparoïde

HBPM  
HNF

argatroban  
bivalirudine





- Héparine non fractionnée
  - 1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> 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 ...



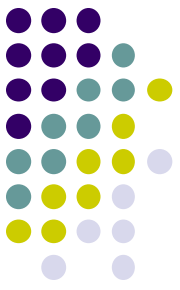
- Héparines de Bas Poids Moléculaires

- 1<sup>ère</sup> 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<sup>®</sup> 1,0 ± 0,2**

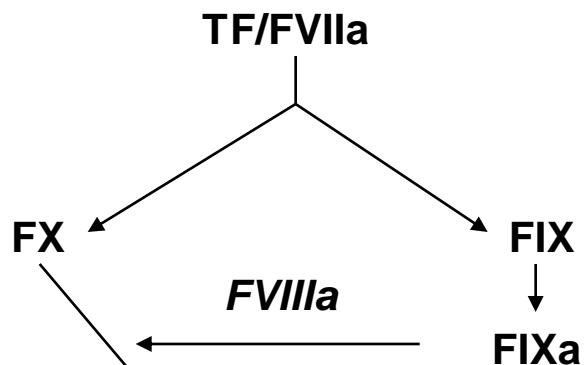
**Fraxodi<sup>®</sup> 1,34 ± 0,15**

**Lovenox<sup>®</sup> 1,20 ± 0,17**

**Fragmine<sup>®</sup> 0,6 ± 0,25**

**Innohep<sup>®</sup> 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*



FII

FXa

FVa

FIIa

Fibrinogène

Fibrine

## Anti-IIa directs

- dabigatran (Pradaxa®)

*Prophylaxie ETEV, chirurgie orthopédique*

*Prévention des AVC, FA*

# 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**



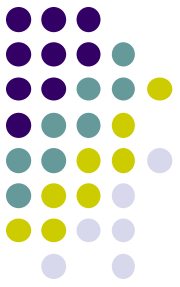
# AOD : interprétation du bilan hémostasie



- **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 hémostasé

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



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



limiter les bilans d'hémostasé 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 anticardioline 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



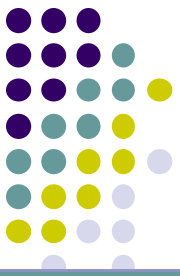
## Formule de Cockcroft

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

*(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)

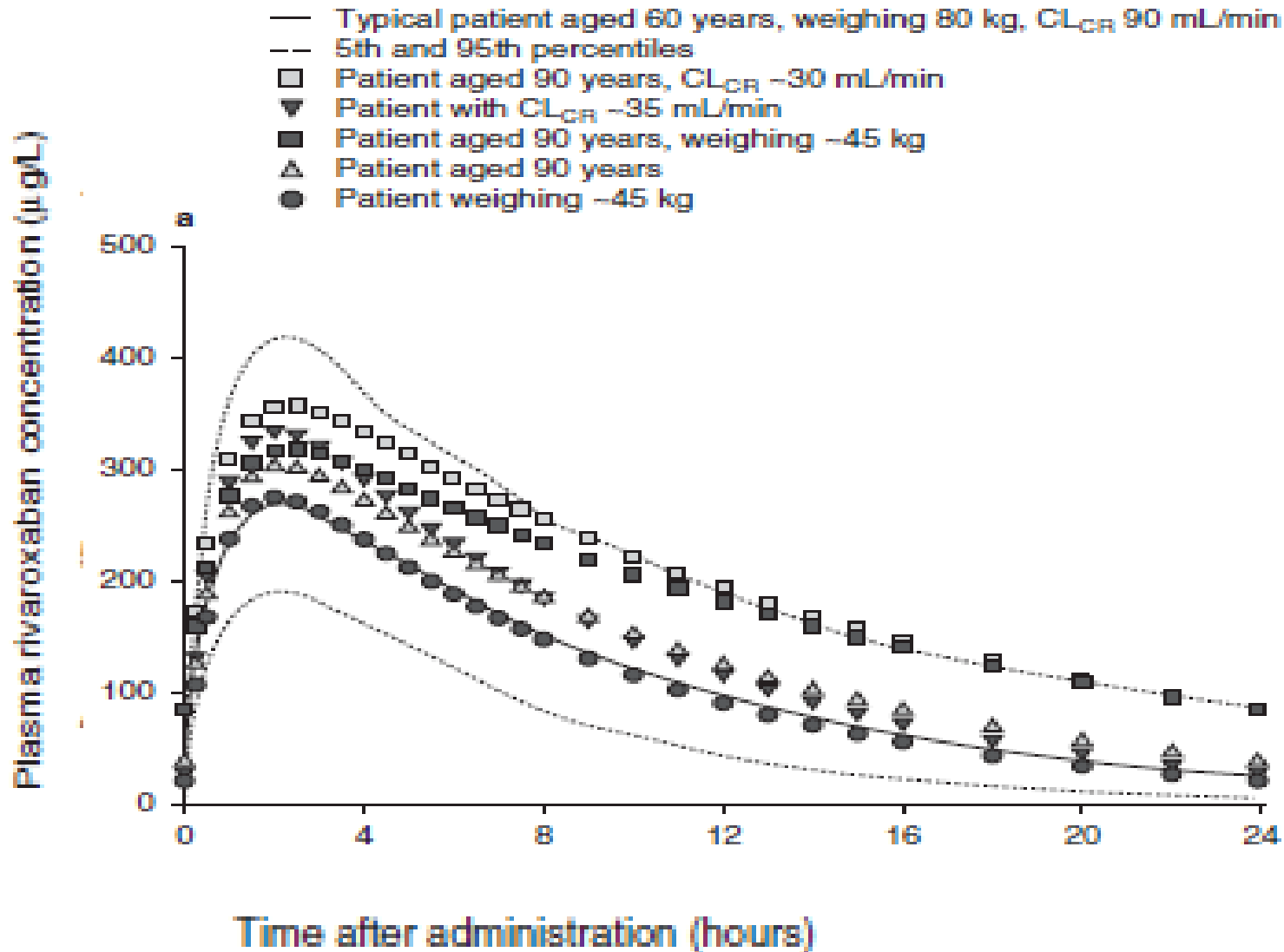
Mesure précise et fiable de l'activité anticoagulante

Non disponibles dans tous les laboratoires

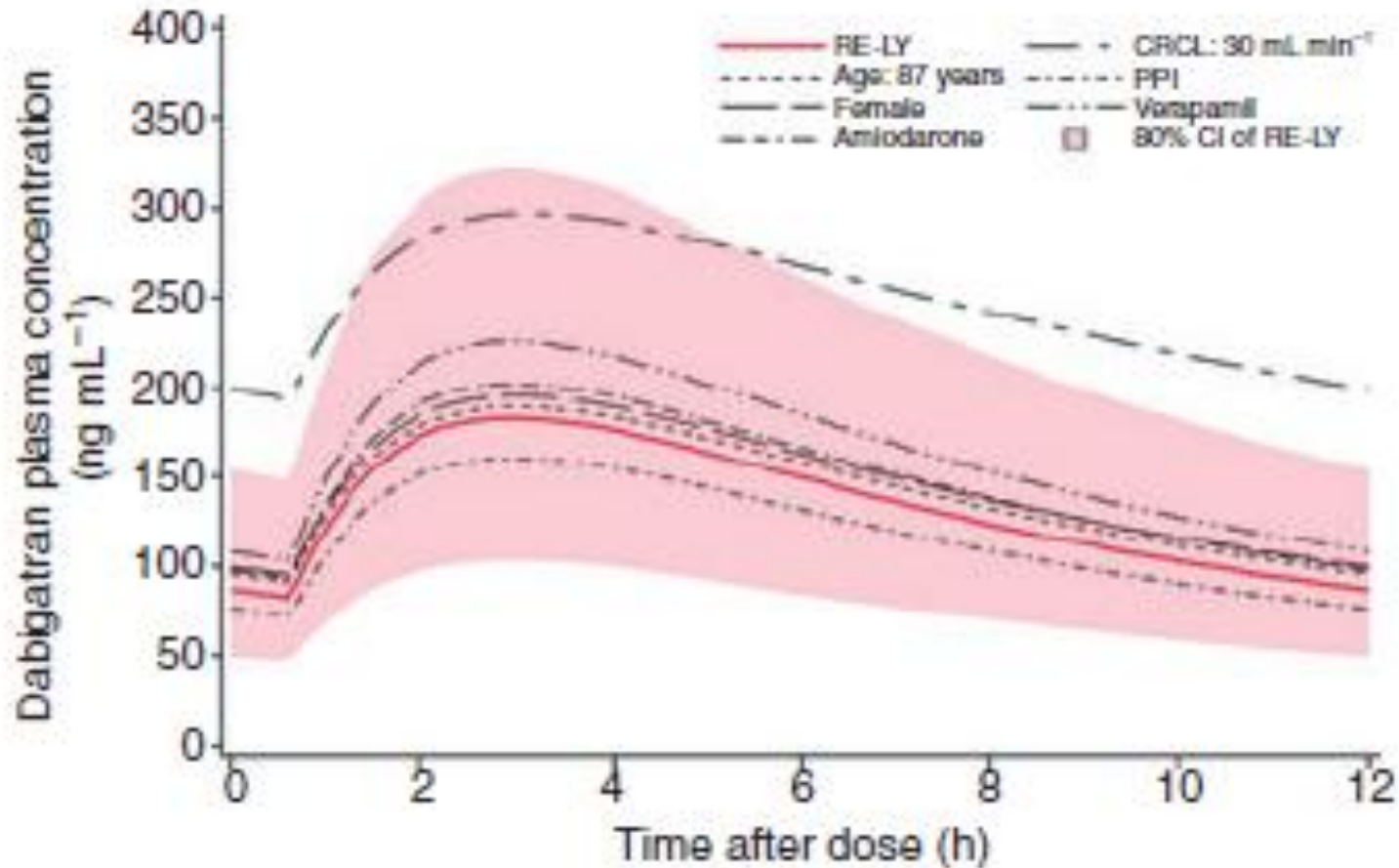
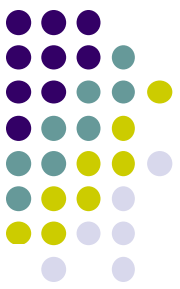
- **Heure de prélèvement / heure d'administration**
- **Valeurs de référence pour chaque molécule et chaque indication**



# 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<sup>eme</sup>- 95<sup>eme</sup> 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<sup>eme</sup>- 75<sup>eme</sup> percentile)

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

Cmin : 22 ng/mL (13-36)

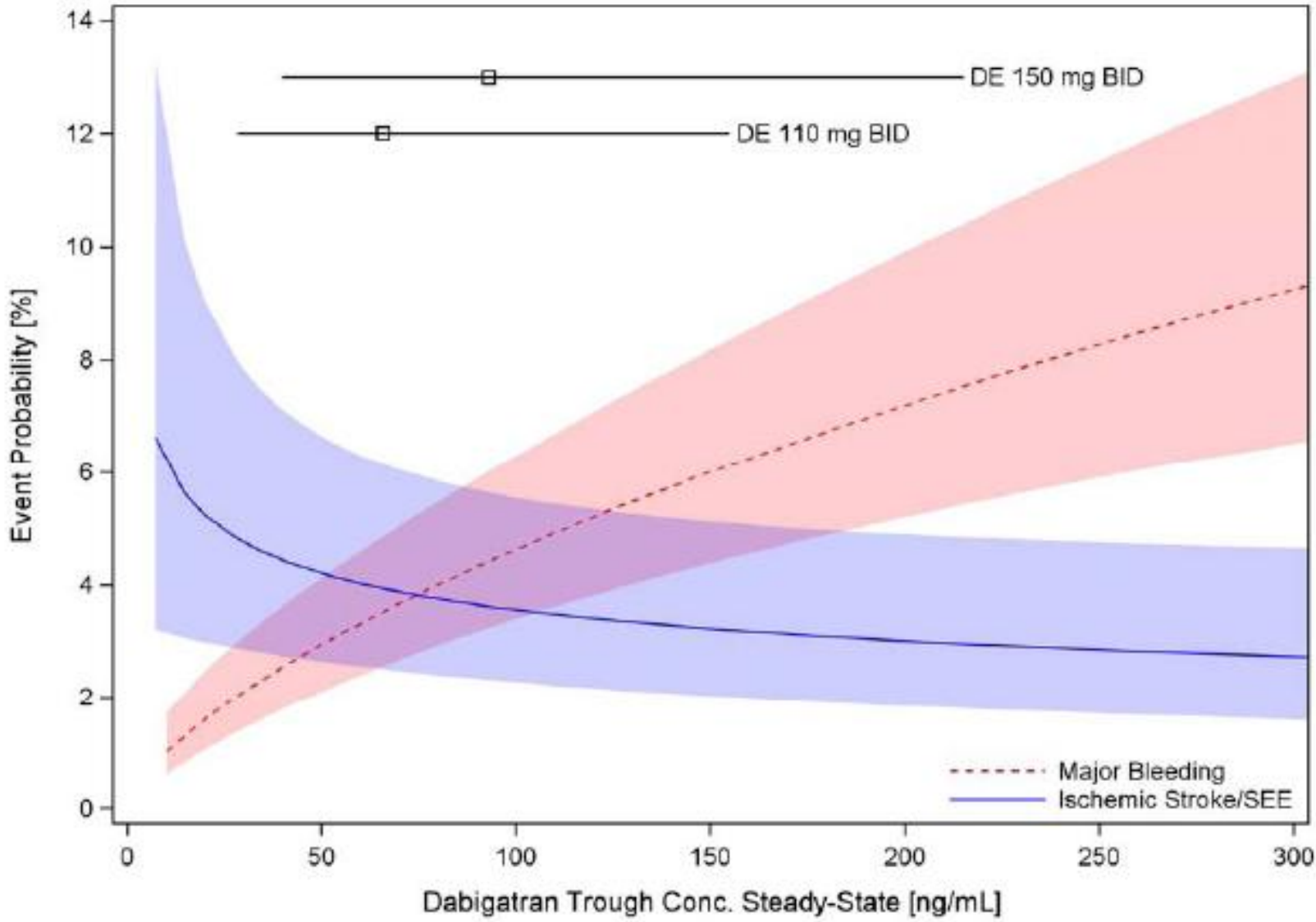
**150 mg x 2/j :** Cmax : 175 ng/mL (117-275)

Cmin : 91 ng/mL (61-143)

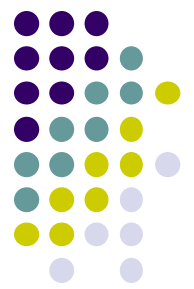
## Seuils de surdosage : mesure avant la prise suivante

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

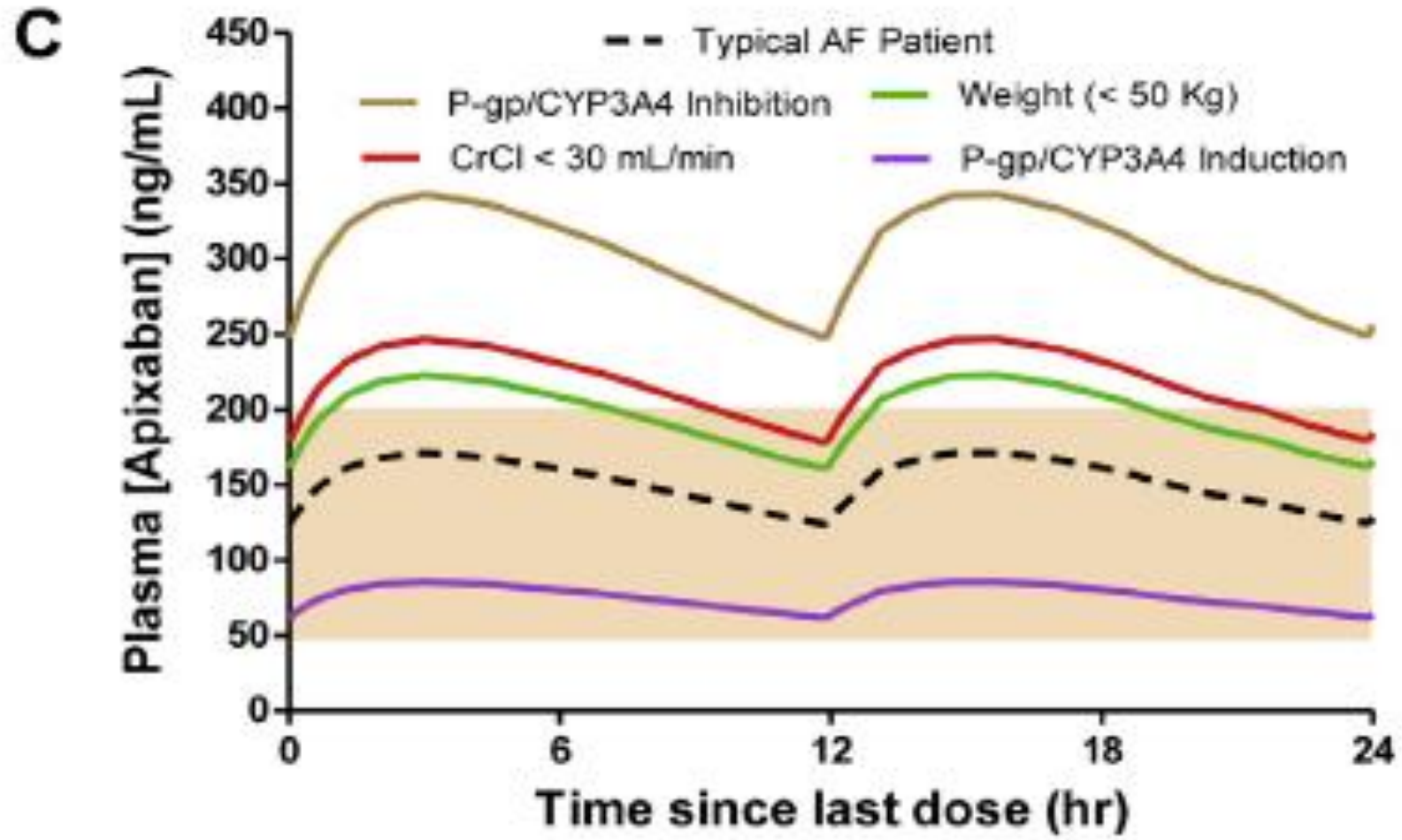
# Concentrations de dabigatran et évènements cliniques



# Apixaban



→ Etude de phase II, 5 mgx2/j



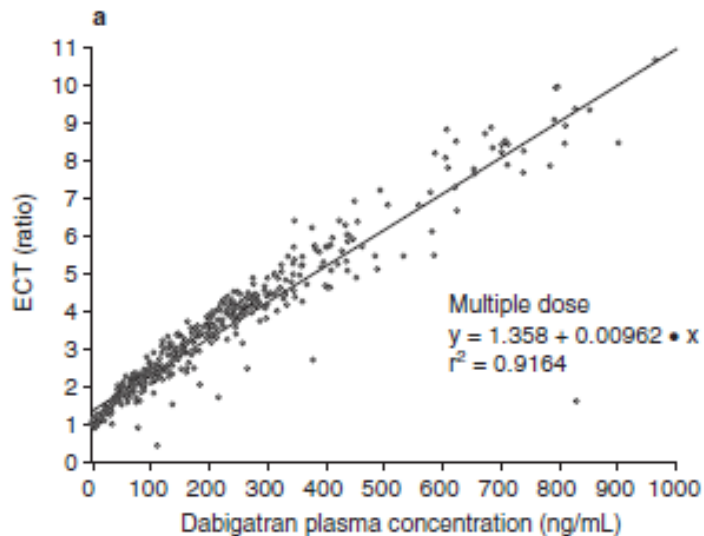
# Dabigatran : mesure de l'activité anticoagulante

## Tests spécifiques : activité anti-IIa

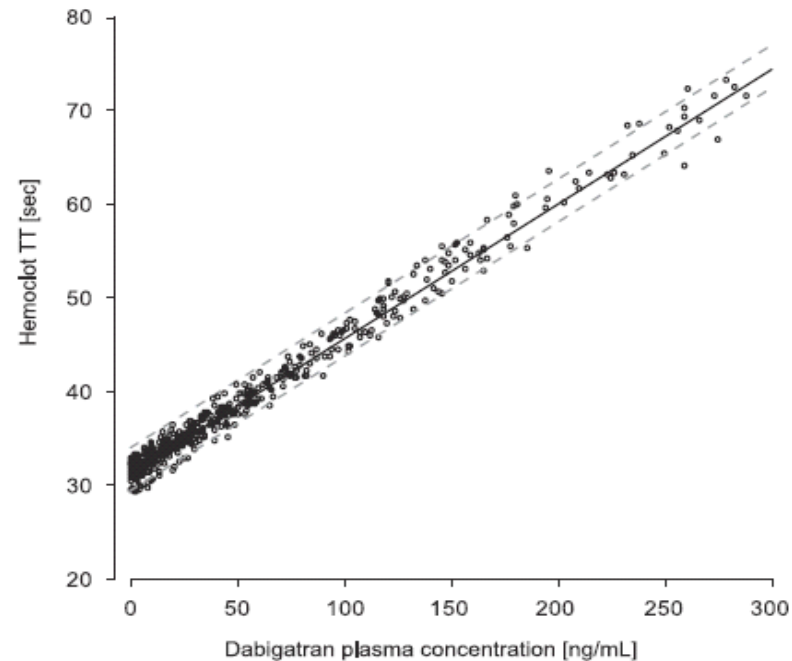


### Volontaires sains

Test à l'écarine



Temps de thrombine dilué (Hemoclot®)



Calibrants dabigatran disponibles : expression en ng/mL



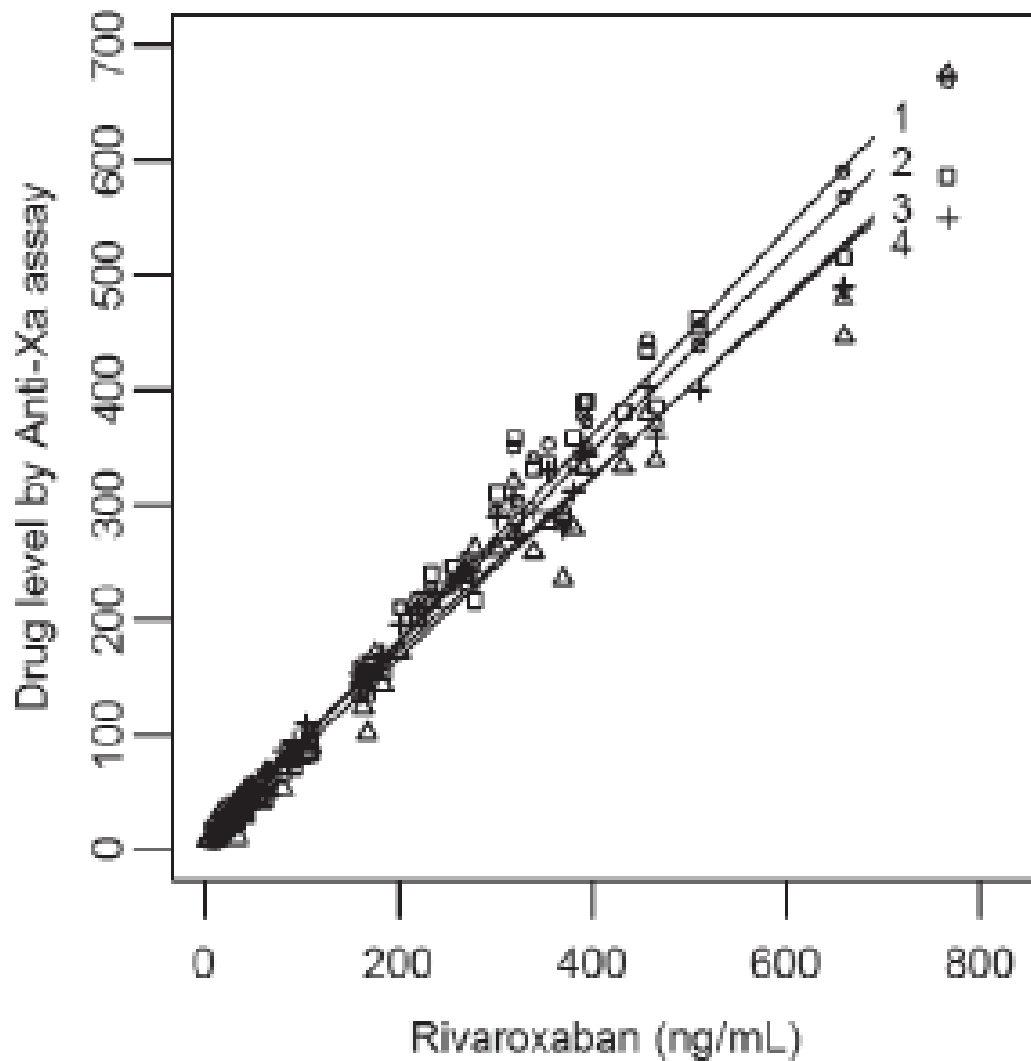
# Rivaroxaban, apixaban :

## 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<sup>®</sup> modifié, STA<sup>®</sup>-Liquid anti-Xa (Stago), Hemosil-heparin<sup>®</sup> liquid (IL), Biophen heparin (LRT)<sup>®</sup> Biophen<sup>®</sup> DiXal (Hyphen BioMed)
- ❑ Très bonne corrélation avec les dosages par spectro de masse

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

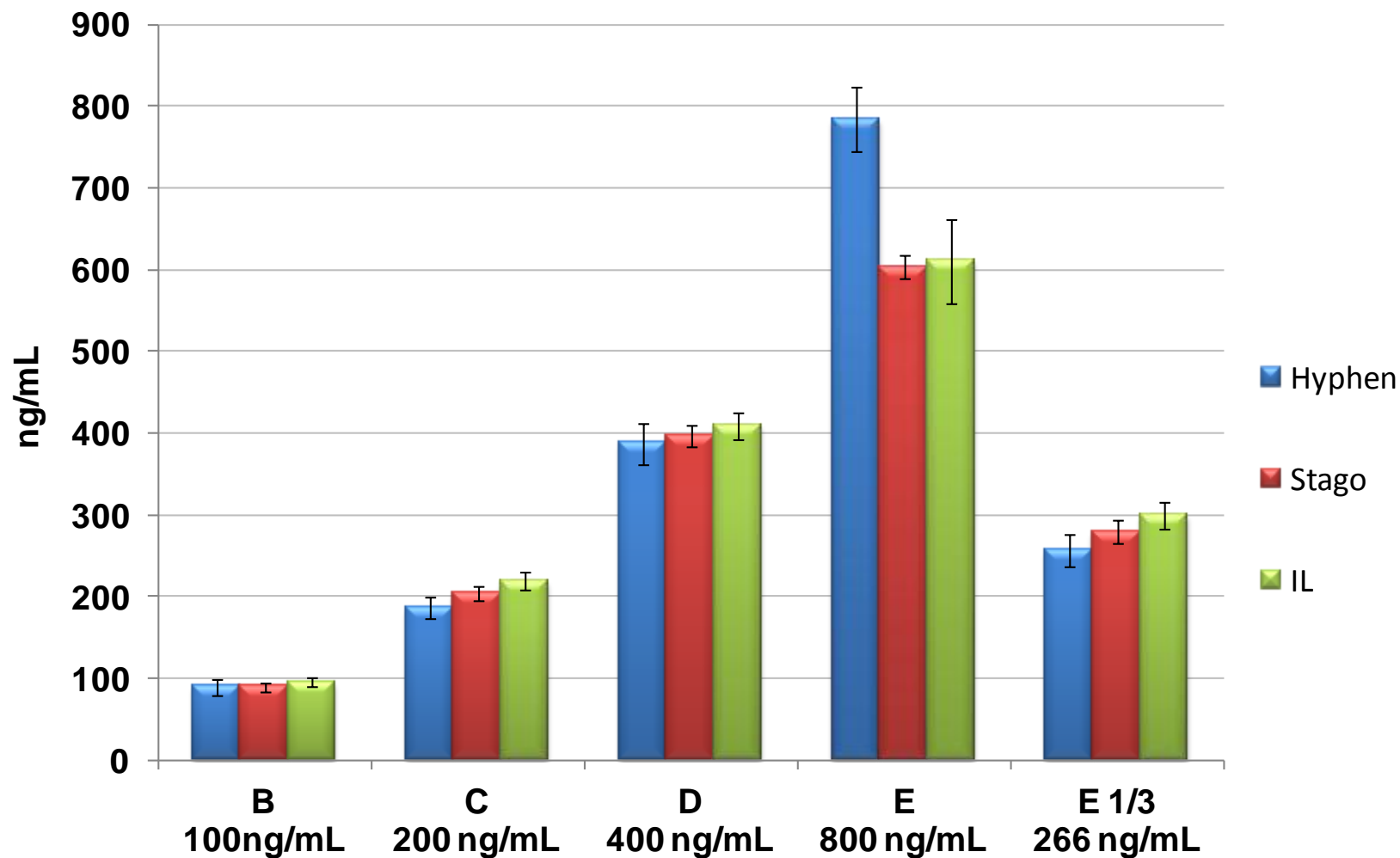


- 1 : Coamatic/BCS
- 2 : STA Rotachrom/STA-R
- 3 : Berichrom/ BCS
- 4 : Biophen DiXaI/ACL Top

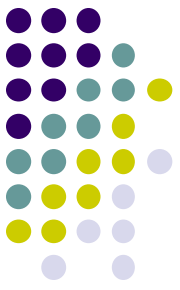


# Apixaban : activité anti-Xa

## 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,**



*Pernod G. Ann Fr Anesth Reanim. 2013*

[Dabigatran] ≤ 30 ng /ml

- Opérer

30 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 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] ≤ 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...)

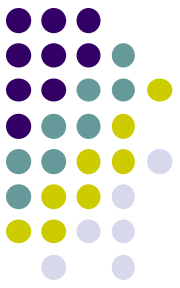
- 1) FEIBA® 30-50 UI / kg\*  
ou
- 2) CCP 50 UI / kg\*

**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%)	<b>8 (45%)</b>	18
TP <80% ou TCA r > 1,20	<b>5 (13%)</b>	33 (87%)	38	<b>9 (24%)</b>	37 (76%)	46
TT <25 sec	6 (100%)	0	6			
TT >25 sec	<b>9 (26%)</b>	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

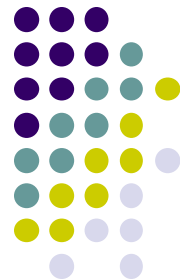


## ■ Avancée thérapeutique

- 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.





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