

# EN DIRECT DU LABO

Dr V. Viette, directrice ADMED Laboratoires

## Les nouveaux anticoagulants oraux (NAO ou NACO)

Depuis quelques années, des nouveaux anticoagulants oraux (NAO) sont disponibles sur le marché et sont homologués en Suisse pour des indications bien définies.

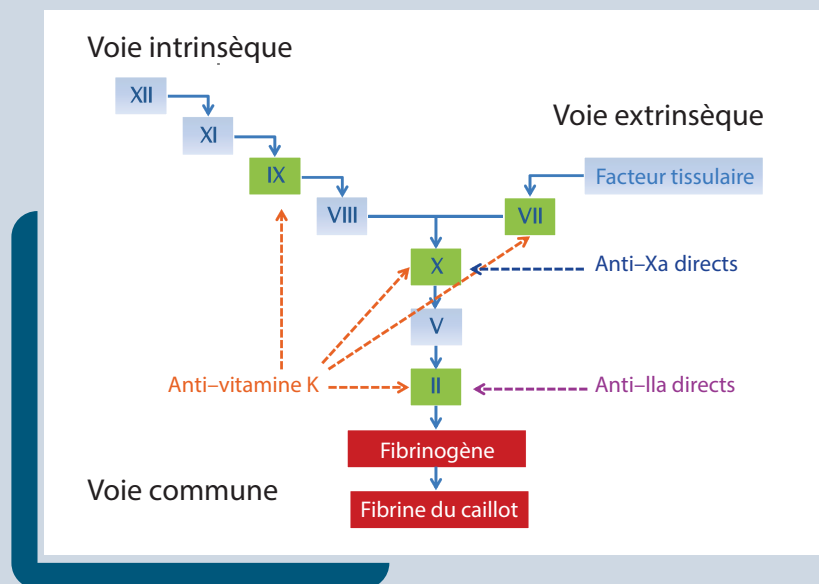
Selon les données disponibles actuellement, les risques hémorragiques ne semblent pas plus élevés avec ces nouvelles molécules qu'avec les anti-vitamines K (AVK). Cependant, l'absence d'antidote reste inquiétante en cas de surdosage ou lorsque un geste chirurgical urgent est nécessaire.

### Ces molécules :

- permettent une anti-coagulation aussi efficace que les anti-vitamines K, avec moins d'hémorragies intracrâniennes ;
- ne nécessitent pas de suivi biologique ;
- modifient le TP et le PTT mais ces tests ne sont pas utilisables pour mesurer le taux d'anti-coagulation de ces molécules ;
- sont contre-indiqués chez les porteurs de valves artificielles et dans l'insuffisance rénale lorsque le taux de filtration glomérulaire est <30 ml/min.

Fig. 1

Les «-xabans» (rivaroxaban-Xarelto® et apixaban-Elliquis®) inhibent la voie commune de la coagulation en neutralisant directement le facteur X activé. Alors que le dabigatran-Pradaxa® agit à la fin de cette voie en inhibant directement le facteur II activé.



### Utilité du dosage

Le dosage de ces molécules est indiqué dans les situations suivantes:

- répétition d'épisodes thrombotiques ou hémorragiques,
- avant toute procédure invasive ou chirurgie urgente (dernière prise datant de 24h ou plus si la clairance de la créatinine <50 ml/min),
- avant mise en place d'un traitement fibrinolytique pour AVC ischémique,
- relais d'un anticoagulant par un autre,
- patients «fragiles» ayant des facteurs de risque hémorragiques et/ou thrombotiques (âge, insuffisance rénale et/ou hépatique, interactions médicamenteuses),
- poids corporel extrême (< 50 kg ou >120 kg),
- gestion de patients recevant un traitement antagoniste,
- contrôle de compliance.

D'autre par, le dabigatran éxétilate est une prodrogue convertie en dabigatran par l'action d'une estérase (CES-1) hépatique. Du fait de l'élimination rénale de cette prodrogue, il est fortement recommandé d'adapter la posologie en fonction du degré d'insuffisance rénale. L'étude RE-LY a permis entre autres de montrer que la mutation d'un seul nucléotide sur le gène codant pour la CES-1 était associée à une diminution des concentrations plasmatiques à la vallée et à une incidence moindre des événements hémorragiques. De plus, une sous-analyse de cette étude a montré une corrélation entre les concentrations plasmatiques en dabigatran et le risque d'AVC d'origine ischémique ainsi qu'avec le risque d'hémorragie majeure. Ces études suggèrent donc qu'une amélioration de la balance bénéfice-risque de l'utilisation du dabigatran pourrait être obtenue sur la base des caractéristiques individuelles du patient.

La FDA (Food and Drug Administration) pour sa part, signale qu'une augmentation relative du risque de saignement majeur est observée lorsque le pic de concentration (Cmax) du rivaroxaban est augmenté par des facteurs intrinsèques ou extrinsèques. Il semble donc que le profil de sécurité et d'efficacité de ces molécules peut encore être optimisé et que le concept d'une dose unique pour tous n'est peut-être pas idéal.

## Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses et alimentaires semblent moins importantes qu'avec les AVK.

Le taux plasmatique des NAO est augmenté par les inhibiteurs de la glycoprotéine P (quinidine, vérapamil, amiodarone, clarithromycine, ritonavir, cyclosporine, tacrolimus, antifongiques azotés) et diminué par les inducteurs de la glycoprotéine P (rifampicine, carbamazépine, millepertuis, tenofovir). Les taux sanguins du rivaroxaban et de l'apixaban sont également influencés par les inhibiteurs ou inducteurs du CYP 3A4 (voriconazole, posaconazole, ritonavir, rifampicine, phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital).

Selon les recommandations actuelles, l'administration concomitante de vérapamil, d'amiodarone et de clarithromycine est possible sans adaptation de la dose alors que l'association des NAO avec les autres médicaments est déconseillée.

## Influence des NAO sur les autres tests de coagulation

Globalement, une variabilité inter-réactifs a été démontrée à laquelle vient s'ajouter l'influence de la combinaison réactif/instrument de mesure. De manière générale, les NAO influencent les tests coagulométriques mais n'influencent pas les tests immunologiques, chromogéniques et Elisa. Il faut donc être vigilant lors de la réalisation de bilans de la coagulation chez des patients traités par NAO.

Tests de coagulation	Dabigatran - Pradaxa®	Rivaroxaban – Xarelto®	Apixaban - Eliquis®
Taux de prothrombine (TP)	Temps prolongé + *	Temps prolongé + à +++ *	Temps non-prolongé ou prolongé + *
Temps de thromboplastine partielle activée (PTT)	Temps prolongé + à +++ *	Temps prolongé + *	Temps prolongé + *
Facteurs II, VII, IX, X	Diminution limitée *	Diminution limitée *	Diminution limitée *
Facteurs VIII, IX, XI	Diminution limitée *	Diminution limitée *	Diminution limitée *
Fibrinogène	Pas d'influence ou diminution *	Pas d'influence	Pas d'influence
D-dimères	Pas d'influence	Pas d'influence	Pas d'influence
Temps de thrombine (TT)	Temps prolongé +++	Pas d'influence	Pas d'influence
Activité anti-Xa (HNF, HBPM, fondaparinux)	Pas d'influence	Surestimation variable	Surestimation variable
Anticoagulant lupique	Faux positifs	Faux positifs	Faux positifs
Antithrombine (basée sur anti-Xa)	Pas d'influence	Augmentation d'environ 10% par 100 ng/ml	Augmentation d'environ 10% par 100 ng/ml
Antithrombine (basée sur anti-IIa)	Augmentation d'environ 5-10% par 100 ng/ml	Pas d'influence	Pas d'influence
Protéine C (chromométrique)	Augmentation	Augmentation	Augmentation
Protéine C (chromogénique)	Pas d'influence	Pas d'influence	Pas d'influence
Protéine S (chromométrique)	Augmentation	Augmentation	Augmentation
Protéine S libre ou totale (turbidimétrie, ELISA)	Pas d'influence	Pas d'influence	Pas d'influence
Résistance à la protéine C activée	Ratio influencé	Ratio influencé	Ratio influencé

\*variable en fonction des réactifs

## Conclusion

Avec moins d'hémorragies, une efficacité similaire aux AVK et un confort d'utilisation supérieur, ces molécules pourraient être particulièrement indiquées chez les patients dont l'INR est difficile à équilibrer, ceux qui sont à risque hémorragique élevé et ceux qui voyagent (pas besoin de contrôle de l'INR). Mais leur place exacte reste à définir.

La prudence est recommandée pour l'utilisation des NAO chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients âgés traités par des médicaments pouvant faciliter l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë.

Certaines situations telles que hémorragie, chirurgie, récurrence d'un événement thromboembolique sous traitement peuvent nécessiter une évaluation de ces NAO. Il faut alors recourir à la mesure de l'activité anti-Xa avec un plasma calibré pour le médicament concerné pour les «-xabans» et à un temps de thrombine standardisé pour les «-gatrans».

## Bibliographie

1. D. Ratano et al. Dabigatran, rivaroxaban et apixaban: le point sur les nouveaux anticoagulants oraux. Forum Med Suisse 2013 ;13(48) : 981-5.
2. F. Mullier et al. Anticoagulants directs oraux: actualités pour les biologistes. Ann Biol Clin 2015 ; xx (xx):1-12
3. A. Tamigniau et al. Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux? Revue Médicale Suisse 2014; 5 février : 326-33.
4. T. Baglin et al. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost 2013 ;11 : 756-60.
5. PA. Reilly et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. J Am Col Cardiol 2014 ; 63 : 321-8.