

AOD (OU NACO)* – TESTS DE COAGULATION



Thrombosis Canada
Thrombose Canada

OBJECTIFS

- Décrire les effets des nouveaux anticoagulants directs oraux (AOD) sur les tests de coagulation communément menés en laboratoire : mesure du temps de prothrombine (TP), calcul du rapport international normalisé (RIN), mesure du temps de céphaline activée (TCA) et mesure du temps de thrombine (TT)
- Expliquer comment les cliniciens doivent utiliser les tests de coagulation et interpréter leurs résultats chez les patients sous AOD qui font une hémorragie ou qui doivent subir une intervention non urgente (chirurgie ou autre type d'intervention invasive)

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

L'utilisation clinique de quatre AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban et édoxaban) a été approuvée au Canada sur la base des résultats d'études à répartition aléatoire de grande envergure.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DES TESTS DE COAGULATION DURANT LE TRAITEMENT PAR UN AOD

Les effets des AOD sur les résultats des tests de coagulation sont résumés dans le **tableau 1**.

TABLEAU 1 – EFFETS DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX SUR LES PARAMÈTRES DE COAGULATION MESURÉS EN LABORATOIRE

Test de coagulation¶	Dabigatran	Rivaroxaban, apixaban ou édoxaban
TP et RIN	Effets variables (en général, le RIN est < 2,0 lors de l'atteinte de la concentration sanguine maximale) [†]	Possibilité d'augmentation du TP (RIN) avec le rivaroxaban; effets minimes de l'apixaban [†]
TCA	Prolongation non linéaire du TCA [†]	Effets qui sont fonction de la dose [†]
TT	Prolongation du TT [‡] En cas de TT normal, absence d'effets anticoagulants décelables	Aucun effet
Activité anti-Xa	Aucun effet	Paramètre pouvant être utilisé pour mesurer les effets anticoagulants; nécessité d'utiliser des étalons propres au rivaroxaban, à l'apixaban

* AOD (ou NACO) : anticoagulants oraux directs (ou nouveaux anticoagulants oraux n'appartenant pas à la classe des antagonistes de la vitamine K)

Test de coagulation¶	Dabigatran	Rivaroxaban, apixaban ou édoxaban
		ou à l'édoxaban, selon le cas (méthodes de mesure qui ne sont pas disponibles partout)
Autres tests spécialisés : TT diluée (Hemoclot ^{MD}) Temps d'écarine (TÉ)	Hemoclot ^{MD} et le TÉ sont plus fiables que le RIN, le TCA et le TT pour quantifier la concentration de dabigatran, mais moins accessibles	Aucun effet

¶ Les résultats varient en fonction du réactif de coagulation utilisé. Une courbe des effets sur le TP ou le TCA en fonction de la dose établie à l'aide d'étalons du dabigatran, du rivaroxaban, de l'apixaban et de l'édoxaban pourrait faciliter l'interprétation du TP et du TCA à l'échelle locale.

† Ces paramètres peuvent être élevés/prolongés en cas de surdosage ou de bioaccumulation.

‡ Le TT est très sensible à la présence du dabigatran : il risque de s'allonger même lorsque la concentration sérique de cet AOD est faible (potentiellement négligeable).

EFFETS DU DABIGATRAN SUR LES PARAMÈTRES DE COAGULATION

Aucun des examens de laboratoire qui sont couramment utilisés et faciles à obtenir actuellement ne permet de surveiller les effets anticoagulants du dabigatran avec autant de fiabilité que ne le permet le RIN dans le cas de la warfarine ou le TCA dans celui de l'héparinothérapie par voie intraveineuse (i.v.); par conséquent, il ne faut PAS y avoir recours à cette fin.

- Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine. Ses effets maximaux s'observent de 1 à 3 heures après l'administration orale, et si les tests de coagulation sont réalisés durant cette période, ils indiquent souvent une prolongation du TP (augmentation du RIN), du TCA et du TT. Par exemple, peu après la prise du dabigatran, il se peut que le RIN augmente légèrement (d'environ 1,5 à 1,8, alors que les valeurs normales sont comprises entre 0,8 et 1,2) et que le TCA se prolonge et atteigne environ 50 à 80 s, voire plus (valeurs normales : de 22 à 35 s). En général, on observe une prolongation marquée du TT, qui est nettement supérieur aux valeurs de référence utilisées en laboratoire. Après avoir atteint leur maximum, les effets du dabigatran sur le TP (RIN) et sur le TCA diminuent. En revanche, les effets sur le TT persistent : de fait, le TT est le test qui offre la plus grande sensibilité pour déceler les effets anticoagulants du dabigatran.
- Les relations entre les effets anticoagulants du dabigatran et les différents paramètres de coagulation mesurés habituellement en laboratoire varient considérablement.
- Le test Hemoclot^{MD} (TT diluée avec utilisation d'un étalon) qui est offert sur le marché est plus fiable que les autres tests de coagulation pour mesurer les effets anticoagulants du dabigatran et peut donc être envisagé. Précisons toutefois que ce test n'est pas disponible partout et qu'on n'a pas encore établi de normes pour en interpréter les résultats.

QUELLE CONCLUSION TIRER SI LES PARAMÈTRES DE COAGULATION D'UN PATIENT SOUS DABIGATRAN SONT NORMAUX?

- Chez certains patients sous dabigatran, un TCA normal indique que la concentration plasmatique de ce médicament est suffisamment faible pour pratiquer une intervention chirurgicale ou instaurer un traitement thrombolytique en cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique aigu. Quoi qu'il en soit, **un TCA normal n'exclut pas la possibilité que le dabigatran exerce des effets anticoagulants d'importance clinique.**
- Un TT normal indique qu'il n'y a plus aucun effet anticoagulant résiduel décelable; c'est la méthode la plus sensible pour écarter complètement la possibilité d'effets anticoagulants résiduels. Toutefois, il arrive aussi que le TT s'allonge lorsque la concentration de dabigatran est négligeable d'un point de vue clinique et que cette anomalie persiste pendant un certain temps.

EFFETS DU RIVAROXABAN, DE L'APIXABAN ET DE L'ÉDOXABAN SUR LES PARAMÈTRES DE COAGULATION

Aucun des examens de laboratoire qui sont couramment utilisés et faciles à obtenir actuellement ne permet de surveiller les effets anticoagulants du rivaroxaban, de l'apixaban ou de l'édoxaban avec autant de fiabilité que ne le permet le RIN dans le cas de la warfarine ou le TCA dans celui de l'héparinothérapie par voie i.v.; par conséquent, il ne faut PAS y avoir recours à cette fin.

- Le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban sont des inhibiteurs du facteur Xa. Il se peut que le rivaroxaban influe sur le TP (RIN) et le TCA, mais il n'agit pas sur le TT. Ses effets sur le TP (RIN) dépendent de la sensibilité du réactif utilisé. Les effets de l'apixaban sur le TP (RIN) et le TCA sont minimes.
- Les effets du rivaroxaban atteignent leur maximum de 1 à 3 heures après l'administration orale, et si les tests de coagulation sont réalisés durant cette période, ils indiquent souvent une prolongation du TP (augmentation du RIN) et du TCA. Ainsi, peu après l'administration orale de cet agent, il se peut que le RIN soit élevé (de 1,7 à 2,5 environ) et que le TCA s'allonge légèrement (de 35 à 40 s); le TT, quant à lui, demeure inchangé. Par la suite, les effets du rivaroxaban sur le TP (RIN) et le TCA diminuent, mais il se peut que des effets résiduels sur ces paramètres persistent.
- Les effets de l'apixaban sur le TP (RIN) et le TCA sont beaucoup moins prononcés que ceux du rivaroxaban.
- Il est possible d'utiliser des méthodes de mesure de l'activité anti-Xa spécifiques et des étalons propres au rivaroxaban, à l'apixaban et à l'édoxaban (qui diffèrent de ceux qui servent à mesurer l'activité des héparines de bas poids moléculaire [HBPM]) pour mesurer les effets anticoagulants de ces agents. Il faut savoir cependant que ces tests ne sont pas disponibles partout et qu'on n'a pas encore établi de normes pour en interpréter les résultats. Soulignons par ailleurs qu'il ne faut PAS utiliser les méthodes de mesure de l'activité anti-Xa conçues pour les HBPM ou l'héparine non fractionnée (HNF) pour surveiller les effets anticoagulants du rivaroxaban ou de l'apixaban.

QUELLE CONCLUSION TIRER SI LES PARAMÈTRES DE COAGULATION D'UN PATIENT SOUS RIVAROXABAN, APIXABAN OU ÉDOXABAN SONT NORMAUX?

- Il se peut que le TP (RIN) et le TCA soient normaux chez les patients qui suivent un traitement par le rivaroxaban, l'apixaban ou l'édoxaban, même lorsque les concentrations de ces médicaments se situent dans la marge thérapeutique. **Aucun des tests de coagulation usuels ne permet d'écarter la possibilité d'effets anticoagulants résiduels de ces agents en toute fiabilité.**

EXAMENS DE LABORATOIRE POSSIBLES EN CAS D'HÉMORRAGIE CHEZ UN PATIENT SOUS AOD

Les examens de laboratoire peuvent se révéler utiles pour la prise en charge des hémorragies, en particulier lorsqu'elles engagent le pronostic vital. Il faut recueillir certains éléments d'information (moment de l'administration de la dernière dose d'anticoagulant et évaluation de la fonction rénale) pour faciliter l'interprétation des résultats de ces examens. En cas d'hémorragie modérée ou grave, il convient de réaliser de toute urgence les examens suivants : hémogramme, TP (RIN), TCA et taux de créatinine.

En cas d'hémorragie chez un patient sous dabigatran

- En cas d'hémorragie associée à un TCA particulièrement long (p. ex., de plus de 80 s) ou à un TT non mesurable (c.-à-d. supérieur à la limite critique des valeurs de référence utilisées en laboratoire), il est probable que le dabigatran continue d'exercer des effets anticoagulants importants.
- Lorsque le TCA d'un patient sous dabigatran est normal, les effets anticoagulants résiduels de cet agent sont généralement suffisamment faibles pour qu'on ait simplement recours aux traitements usuels des hémorragies n'ayant pas été provoquées par une anticoagulothérapie.
- Voir le guide clinique *AOD (ou NACO) – Prise en charge des hémorragies*.

En cas d'hémorragie chez un patient sous rivaroxaban ou apixaban

- Étant donné qu'aucun des tests de coagulation usuels n'est suffisamment fiable pour prédire la concentration du rivaroxaban ou de l'apixaban, il ne faut pas conclure à l'absence d'effets anticoagulants résiduels importants de ces agents dans les cas où le TP (RIN) ou le TCA sont normaux.
- Voir le guide clinique *AOD (ou NACO) – Prise en charge des hémorragies*.

EXAMENS DE LABORATOIRE POSSIBLES POUR LES PATIENTS APPELÉS À SUBIR UNE INTERVENTION (CHIRURGIE OU AUTRE TYPE D'INTERVENTION INVASIVE) NON URGENTE

Comme l'indique le guide clinique *AOD (ou NACO) – Prise en charge périopératoire*, il n'est pas nécessaire d'effectuer d'autres examens de laboratoire que ceux qui s'imposent habituellement en prévision de n'importe quel type d'intervention (chirurgie ou autre).

Patients sous dabigatran

- Il faut cesser le traitement par le dabigatran en prévision de la plupart des interventions (chirurgie ou autre) non urgentes en tenant compte du calcul de la clairance de la créatinine et du risque d'hémorragie associé à l'intervention prévue. Voir le guide clinique *AOD (ou NACO) – Prise en*

charge périopératoire. Aucun test de coagulation n'est recommandé en prévision d'une intervention chirurgicale.

Patients sous rivaroxaban, apixaban ou édoxaban

- Il faut cesser le traitement par le rivaroxaban, l'apixaban ou l'édoxaban en prévision de la plupart des interventions (chirurgie ou autre) non urgentes en tenant compte du calcul de la clairance de la créatinine et du risque d'hémorragie associé à l'intervention prévue. Voir le guide clinique *AOD (ou NACO) – Prise en charge périopératoire*. Aucun test de coagulation n'est recommandé en prévision d'une intervention chirurgicale.

ENFANTS

Aucune étude visant à évaluer l'emploi des AOD chez les enfants n'a été réalisée. Par conséquent, tant que les posologies et les marges d'efficacité et d'innocuité respectives de ces agents n'auront pas été confirmées, il est déconseillé d'utiliser les AOD chez cette population de patients.

AUTRES CONSIDÉRATIONS

- Dans le cas de chaque AOD, il faut mesurer le taux sérique de créatinine et estimer la clairance de la créatinine (en utilisant par exemple l'équation de Cockcroft-Gault) au départ et au moins tous les ans par la suite, ainsi que dans toutes les situations cliniques associées à un risque de détérioration de la fonction rénale (puisqu'ils sont tous éliminés par voie rénale, au moins en partie, et qu'ils risquent donc de s'accumuler dans l'organisme en cas d'insuffisance rénale).
- S'il est possible d'utiliser une méthode de dosage propre à un AOD donné pour mesurer son activité anticoagulante au sein de l'établissement et qu'il y aurait avantage à mesurer ce paramètre dans un cas particulier, il est recommandé d'en discuter avec le directeur du laboratoire de coagulation afin d'évaluer la pertinence de l'indication et d'interpréter les résultats du test.

AUTRES GUIDES CLINIQUES PERTINENTS DE THROMBOSE CANADA

- *Apixaban (Eliquis^{MD})*
- *Dabigatran (Pradaxa^{MD})*
- *Édoxaban (Lixiana^{MD})*
- *AOD (ou NACO) – Comparaison et foire aux questions*
- *AOD (ou NACO) – Prise en charge des hémorragies*
- *AOD (ou NACO) – Prise en charge périopératoire*
- *Enfants – Emploi des nouveaux anticoagulants*
- *Rivaroxaban (Xarelto^{MD})*

RÉFÉRENCES

Baglin T. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013;11(Suppl 1):122-128.

Cuker A, *et al.* Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(11):1128-1139.

Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012;119(13):3016-3023.

Date de la version : 14 mars 2017

Il est à noter que l'information contenue dans le présent guide ne doit pas être interprétée comme étant une solution de rechange aux conseils d'un médecin ou d'un autre professionnel de la santé. Si vous avez des questions précises sur un problème d'ordre médical, quel qu'il soit, vous devez consulter votre médecin ou un autre professionnel de la santé. En somme, vous ne devriez jamais reporter une consultation médicale, faire abstraction des conseils de votre médecin, ni mettre fin à un traitement médical sur la base de l'information contenue dans le présent guide.