

AOD (OU NACO)* : TESTS DE COAGULATION



Thrombosis Canada
Thrombose Canada

* AOD (ou NACO) = nouveaux anticoagulants oraux n'appartenant pas à la classe des antagonistes de la vitamine K, aussi connus sous l'appellation « anticoagulants oraux directs »

OBJECTIFS :

- Expliquer les effets des nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) sur les tests de coagulation courants réalisés en laboratoire : mesure du temps de prothrombine (TP), du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de thrombine (TT), et calcul du rapport international normalisé (RIN).
- Décrire les méthodes de dosage utilisées pour mesurer les concentrations d'AOD avec précision.
- Expliquer comment les cliniciens doivent utiliser les tests de coagulation et interpréter les résultats obtenus chez les patients traités par un AOD qui font une hémorragie ou qui doivent subir une opération chirurgicale (ou un autre type d'intervention effractive) non urgente.

CONTEXTE :

Au Canada, quatre AOD, soit un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) et trois inhibiteurs directs du facteur Xa (apixaban, edoxaban et rivaroxaban), ont été homologués aux fins d'utilisation clinique pour diverses indications à la lumière des résultats d'essais d'envergure menés avec répartition aléatoire.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DES TESTS DE COAGULATION CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR UN AOD

Les effets des AOD sur les résultats des tests de coagulation courants réalisés en laboratoire sont résumés dans le **Tableau 1**. Le rapport international normalisé (RIN) et l'index de sensibilité international (ISI) utilisés dans le calcul du RIN sont basés sur la sensibilité aux antagonistes de la vitamine K et non sur la sensibilité aux AOD. Les laboratoires peuvent envisager de faire figurer dans les rapports le temps de prothrombine (secondes) en plus du RIN.

TABLEAU 1. EFFET DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS SUR LES TESTS DE COAGULATION RÉALISÉS EN LABORATOIRE

Test	Dabigatran	Apixaban, edoxaban ou rivaroxaban
Temps de prothrombine (TP) et rapport international normalisé (RIN) [¶]	Effet variable (le RIN est habituellement < 2,0 quand la concentration sanguine maximale est atteinte) [†]	Hausse possible du ratio TP/RIN avec le rivaroxaban et l'edoxaban; l'apixaban a un effet minime [†]

Test	Dabigatran	Apixaban, edoxaban ou rivaroxaban
Temps de céphaline activée (TCA) [¶]	Prolongation non linéaire du TCA ^{†*}	Hausse possible du TCA avec le rivaroxaban et l'edoxaban; l'apixaban prolonge le TCA jusqu'à environ 200 ng/mL ^{†*}
Temps de thrombine (TT) (peu accessible)	Hausse du TT [‡] . Un TT normal écarte la présence de dabigatran.	Aucun effet
Activité anti-Xa (taux spécifique de chaque médicament peu accessible)	Aucun effet	Test pouvant être utilisé pour mesurer l'effet anticoagulant avec précision; il faut alors employer des étalons propres à chacun de ces agents.
Autres tests spécialisés :		
<ul style="list-style-type: none"> • Temps de thrombine dilué (dTT) • Dosage de l'écarine par la méthode chromogène (ECA); temps de coagulation par l'écarine (TCE) (peu accessibles) • Épreuve anti-facteur IIa (dosage chromogénique) 	Le dTT, l'ECA/TCE et l'anti-facteur IIa peuvent servir à mesurer les concentrations de dabigatran avec précision	Aucun effet

¶ Les résultats varient en fonction du réactif utilisé pour mesurer le TP ou le TCA et de sa sensibilité à l'égard de l'AOD. La courbe des effets exercés sur le TP ou le TCA en fonction de la dose obtenue à l'aide d'étalons du dabigatran, du rivaroxaban, de l'apixaban et de l'edoxaban pourrait faciliter l'interprétation du TP et du TCA à l'échelle locale.

† Ces paramètres peuvent augmenter en cas de surdosage ou de bioaccumulation.

‡ Le TT est très sensible à la présence du dabigatran; il risque de s'allonger même si la concentration plasmatique de cet AOD est faible, voire négligeable.

* Dépend du réactif et de la dose utilisés.

EFFETS DU DABIGATRAN SUR LES PARAMÈTRES DE COAGULATION

Pour l'heure, aucune analyse de laboratoire d'usage courant ne permet d'évaluer les effets anticoagulants du dabigatran avec la même fiabilité que ne le permet le RIN pour déterminer l'adéquation du traitement par la warfarine ou le TCA pour surveiller un traitement à base d'héparine non fractionnée administrée par voie intraveineuse (i.v.); il ne faut donc PAS y avoir recours à cette fin.

- Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine administré par voie orale, qui exerce son plein effet en 1 à 3 heures. Or si des tests de coagulation étaient réalisés durant cette période, ils révéleraient souvent une hausse du ratio TP/RIN, du TCA et du TT. Par exemple, peu de temps après la prise de cet agent, il se peut que le RIN grimpe légèrement et se situe entre 1,5 et 1,8 environ (valeurs normales : de 0,8 à 1,2) et que le TCA corresponde à plus du double de la

limite supérieure des valeurs normales de référence utilisées en laboratoire. En outre, le TT est généralement beaucoup plus élevé que les valeurs normales de référence utilisées en laboratoire. Une fois cette période de plein effet passée, les répercussions du dabigatran sur le ratio TP/RIN et le TCA s'estompent. En revanche, celles exercées sur le TT, qui est le test le plus sensible pour déceler l'effet anticoagulant du dabigatran, durent plus longtemps.

- Le lien entre l'effet anticoagulant du dabigatran et les résultats de l'un ou l'autre des tests de coagulation d'usage courant en laboratoire varie en fonction de la sensibilité du réactif employé.
- Les dosages reposant sur le temps de thrombine dilué (dTT), sur le temps de coagulation par l'écarine (TCE) ou sur des épreuves chromogéniques de l'anti-facteur IIa qui sont offerts sur le marché peuvent servir à quantifier l'effet anticoagulant du dabigatran; leur emploi est donc envisageable. Ces tests ne sont toutefois pas accessibles partout et les valeurs thérapeutiques utilisées en référence pour interpréter les résultats ne sont pas encore établies.

Quelle conclusion faut-il tirer de l'obtention de résultats normaux aux tests de coagulation d'un patient traité par le dabigatran?

- Le TCA reste normal chez certains patients dont les concentrations de dabigatran se situent à l'intérieur des valeurs thérapeutiques.
- Un TT normal indique l'absence de concentrations significatives de dabigatran. Il s'agit de la méthode la plus sensible pour écarter complètement la possibilité d'un effet résiduel du dabigatran. Cela dit, il se peut que le TT soit plus long en présence de concentrations de dabigatran négligeables sur le plan clinique, et cette anomalie persiste parfois pendant un certain temps après la prise de la dernière dose de cet agent. De plus, ce test de coagulation n'est pas accessible partout.

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

Pour l'heure, aucune analyse de laboratoire d'usage courant ne permet d'évaluer les effets anticoagulants du rivaroxaban, de l'apixaban ou de l'edoxaban avec la même fiabilité que ne le permet le RIN pour déterminer l'adéquation du traitement par la warfarine ou le TCA pour surveiller un traitement à base d'héparine non fractionnée administrée par voie intraveineuse (i.v.); il ne faut donc PAS y avoir recours à cette fin.

- L'apixaban, l'edoxaban et le rivaroxaban sont des inhibiteurs du facteur Xa. Il peut arriver que l'edoxaban et le rivaroxaban perturbent le ratio TP/RIN et le TCA, mais ils sont dénués d'effet sur le TT. L'effet de l'apixaban sur le ratio TP/RIN et le TCA est minime et nul sur le TT. L'effet exercé sur le TP/RIN varie toutefois en fonction de la sensibilité du réactif utilisé pour déterminer le TP ou le TCA.
- La concentration plasmatique maximale d'apixaban est atteinte 3 heures environ après l'administration de ce médicament. Même si des tests de coagulation étaient réalisés à ce moment-là, l'effet de l'apixaban sur le ratio TP/RIN et le TCA serait beaucoup moins prononcé que celui de l'edoxaban et du rivaroxaban. Ils sont donc inutiles pour évaluer l'intensité de son effet anticoagulant. Le TT n'est nullement perturbé.
- L'edoxaban exerce son plein effet en 1 à 2 heures. Il augmente le ratio TP/RIN et le TCA d'une façon proportionnelle à la dose, mais la sensibilité de ces deux dosages est insuffisante quand les

concentrations thérapeutiques de cet agent sont faibles. En outre, l'effet de l'edoxaban mesuré varie selon le réactif utilisé. Par conséquent, l'obtention d'un ratio TP/RIN ou d'un TCA normal n'exclut pas la possibilité que la concentration d'edoxaban se situe dans la marge thérapeutique ou au-delà. Le TT reste inchangé.

- L'effet maximal du rivaroxaban pris par voie orale se manifeste en 1 à 3 heures. Or si des tests de coagulation étaient réalisés à ce moment-là, ils mettraient souvent au jour une hausse du ratio TP/RIN et du TCA. Par exemple, peu de temps après son administration, le TP peut correspondre à plus du double de la limite supérieure des valeurs normales de référence utilisées en laboratoire alors que le TCA peut être légèrement plus long. Une fois ce point culminant passé, l'effet du rivaroxaban sur le ratio TP/RIN et du TCA s'estompe, mais ces tests peuvent encore déceler un effet résiduel, même à des concentrations minimales (24 heures après la dernière dose). L'obtention d'un ratio TP/RIN ou d'un TCA normal n'exclut pas la possibilité que la concentration de rivaroxaban se situe dans la marge thérapeutique ou au-delà. Le TT reste inchangé.
- Il est possible d'utiliser certaines méthodes de mesure de l'activité anti-Xa en employant des étalons propres au rivaroxaban, à l'apixaban et à l'edoxaban (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 que les valeurs thérapeutiques utilisées en référence pour interpréter les résultats ne sont pas encore établies. 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 évaluer les effets anticoagulants de l'apixaban, de l'edoxaban et du rivaroxaban. En outre, il ne faut pas utiliser les méthodes consistant à ajouter de l'antithrombine à l'anti-facteur Xa, car celles-ci ont tendance à surestimer les concentrations d'AOD et ne sont pas validées par les fabricants.

QUELLE CONCLUSION FAUT-IL TIRER DE L'OBTENTION DE RÉSULTATS NORMAUX AUX TESTS DE COAGULATION D'UN PATIENT TRAITÉ PAR L'APIXABAN, L'EDOXYBAN OU LE RIVAROXABAN?

- Il se peut que le ratio TP/RIN et le TCA soient normaux chez les patients traités par l'apixaban, l'edoxaban et le rivaroxaban, même lorsque les concentrations de ces médicaments se situent dans leur marge thérapeutique respective. **Aucun des tests de coagulation d'usage courant ne permet d'écarter la possibilité d'un effet anticoagulant résiduel.**

ÉPREUVES DE LABORATOIRE À RÉALISER EN CAS D'HÉMORRAGIE CHEZ UN PATIENT TRAITÉ PAR UN AOD

Il peut être utile de réaliser des épreuves de laboratoire dans les cas d'hémorragie surtout si elle engage le pronostic vital. Pour bien interpréter les résultats de ces analyses, il importe de savoir à quel moment la dernière dose d'anticoagulant a été administrée et de connaître l'état de la fonction rénale. Devant une hémorragie modérée ou grave, il faut réaliser de toute urgence les analyses suivantes : hémogramme, ratio TP/RIN, TCA et dosage de la créatinine.

En cas d'hémorragie chez un patient traité par le dabigatran

- Il est probable que le dabigatran exerce un effet anticoagulant prononcé si une hémorragie s'accompagne d'un TCA particulièrement long (p. ex., plus de 80 s) ou d'un TT impossible à mesurer (c.-à-d., supérieur au seuil critique des valeurs de référence du laboratoire).

- Chez un patient traité par le dabigatran, l'obtention d'un TCA normal exclut la possibilité que les concentrations de cet agent se situent au-delà de la marge thérapeutique, mais pas qu'elles se trouvent à l'intérieur de cette même marge. Voir le **Guide clinique** intitulé **AOD (ou NACO) – Prise en charge des hémorragies**.

En cas d'hémorragie chez un patient traité par l'apixaban, l'edoxaban ou le rivaroxaban

- Comme aucun des dosages d'usage courant n'est suffisamment fiable pour prédire les concentrations d'apixaban, d'edoxaban ou de rivaroxaban, l'obtention d'un ratio TP/RIN ou d'un TCA normal n'exclut pas forcément l'absence d'un effet anticoagulant résiduel important de ces agents.
- Voir le **Guide clinique** intitulé **AOD (ou NACO) : Prise en charge des hémorragies**.

ÉPREUVES DE LABORATOIRE À RÉALISER CHEZ LES PATIENTS DEVANT SUBIR UNE OPÉRATION CHIRURGICALE (OU UN AUTRE TYPE D'INTERVENTION EFFRACTIVE) NON URGENTE

Comme le précise le **Guide clinique** intitulé **AOD (ou NACO) : Prise en charge périopératoire**, il est inutile de réaliser d'autres analyses hormis celles qui s'imposent habituellement en prévision de n'importe quel type d'intervention (chirurgie ou autre).

Patients traités par le 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 en question. Voir le **Guide clinique** intitulé **AOD (ou NACO) : Prise en charge périopératoire**. Aucun test de coagulation n'est recommandé en préparation d'une intervention chirurgicale.

Patients traités par l'apixaban, l'edoxaban ou le rivaroxaban

- Il faut cesser le traitement par l'apixaban, l'edoxaban ou le rivaroxaban 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 en question. Voir le **Guide clinique** intitulé **AOD (ou NACO) : Prise en charge périopératoire**. Aucun test de coagulation n'est recommandé en préparation d'une intervention chirurgicale.

AUTRES FACTEURS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION

- Peu importe l'AOD utilisé, il convient de mesurer la créatininémie sérique et d'estimer la clairance de la créatinine (p. ex., à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault) au début du traitement, puis au moins une fois par année et chaque fois que la situation clinique risque d'entraîner une détérioration de la fonction rénale, car ces agents sont éliminés par les reins, du moins en partie, et pourraient donc s'accumuler dans l'organisme advenant une insuffisance rénale.
- Si le laboratoire de coagulation de votre établissement est en mesure d'évaluer l'activité anticoagulante d'un AOD donné et si vous croyez qu'il serait bon de savoir ce qu'il en est à ce chapitre dans un cas particulier, il est recommandé d'en discuter avec le directeur du laboratoire afin d'en évaluer le bien-fondé et d'obtenir des conseils sur l'interprétation des résultats.
- Bien que de nouveaux tests soient proposés, par exemple, la thromboélastographie (TEG) et la thromboélastométrie rotative (ROTEM®), en plus d'autres tests au point d'intervention, leur

utilité quant à la mesure des concentrations d'AOD est limitée, et leurs résultats doivent être interprétés avec prudence.

AUTRES GUIDES CLINIQUES UTILES DE THROMBOSE CANADA :

- AOD (ou NACO) : Comparaison et Foire aux questions
- AOD (ou NACO) : Prise en charge des hémorragies
- AOD (ou NACO) : Prise en charge périopératoire
- Apixaban (Eliquis^{MD})
- Dabigatran (Pradaxa^{MD})
- Edoxaban (Lixiana^{MD})
- 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.

Douxflis J *et al.* Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost.* 2018;16:209-219.

Gosselin R *et al.* Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(5):505-513.

Samuelson BT *et al.* Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: a systematic review. *Chest.* 2017;151(1):127-138.

Date de cette version : 14 septembre 2021

Veillez noter que l'information fournie aux présentes ne doit pas remplacer les conseils médicaux de votre médecin ou d'un autre professionnel de la santé. Si vous avez des questions précises à propos d'un problème médical, vous devriez consulter sans attendre votre médecin ou d'autres professionnels de la santé. Il ne faut jamais ignorer un conseil médical ou mettre fin à un traitement sur la foi des renseignements fournis aux présentes.