



Siemens au coeur de l'hémostase

Les anticoagulants: des AVK & héparines au dabigatran

Le 11 avril 2017

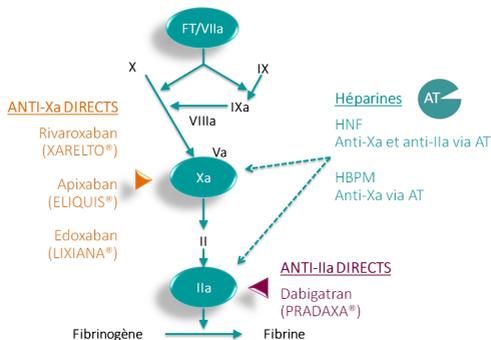
Les anticoagulants sont des médicaments indispensables dans de nombreuses situations cliniques, pour le traitement et/ou la prévention des événements thrombo-emboliques. Il en existe différentes classes selon leur action sur les mécanismes de la coagulation.

Les plus connus sont les anti-vitamines K (AVK) et les héparines. Les AVK, en prise orale, inhibent la production des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X et protéines régulatrices C et S) fonctionnels. Les héparines non fractionnées (HNF) et de bas poids moléculaire (HBPM), administrées par voie injectable, inhibent indirectement les facteurs Xa et IIa via l'antithrombine plasmatique.

En 2008 une nouvelle classe d'anticoagulants a été mise à disposition sur le marché après une large évaluation clinique: les anticoagulants oraux directs (AOD). Le premier AOD commercialisé en France est un inhibiteur direct du FIIa : le dabigatran (2008). Par la suite, plusieurs inhibiteurs directs du FXa ont été commercialisés : le rivaroxaban (2009), l'apixaban (2012) puis l'edoxaban (en cours).

A la différence des héparines, ils n'ont pas besoin d'intermédiaire pour atteindre leur cible thérapeutique. Ils inhibent directement soit le FIIa (« gatrans », dont il existe à ce jour un seul représentant, le dabigatran), soit le FXa (« xaban », rivaroxaban, apixaban et prochainement edoxaban).

En 2013, 1,49 million de français ont été traités par un anticoagulant oral (AVK ou AOD). Parmi ces patients, 12,6% ont reçu du rivaroxaban et 9,1% du dabigatran. L'âge moyen est de 71,3 ans et 30,3% des patients ont plus de 80 ans.



- ✓ Le dabigatran
- ✓ Faut-il doser cette molécule en routine?
- ✓ Un antidote attendu
- ✓ Dans quels cas doser le dabigatran?
- ✓ Comment doser le dabigatran ?
- ✓ Un nouveau test chromogénique spécifique, l'INNOVANCE® DTI
- ✓ Bibliographie

Mireille Hillaire

Spécialiste Produits hématologie cellulaire-hémostase

> mireille.hillaire@siemens.com

Marjolaine Moille

Chef Produits hémostase

> marjolaine.moille@siemens.com

Le dabigatran

Le dabigatran (PRADAXA®) est une pro-drogue, l'étéxilate de dabigatran, transformée en dabigatran après absorption digestive sans participation du cytochrome P450. Cette transformation est rapide et le pic plasmatique est atteint en 2 heures. Sa biodisponibilité est faible, inférieure à 10 %. L'élimination de cette molécule étant principalement rénale, cela en fait l'AOD le plus sensible à l'insuffisance rénale (contre-indication). Les indications de prescriptions et posologie sont résumées dans le tableau suivant.

Indications & Posologies	Dabigatran (Pradaxa)
Prévention de l'AVC ¹ et de l'ES ² chez les patients adultes atteints de FANV ³	2 x 150 mg/jr (dose réduite 2 x 110 mg/jr)
Traitement des TVP/EP ⁴ et prévention des récidives	2 x 150 mg/jr
Prévention des ETEV ⁵ après PTH/PTG ⁶	1 x 220 mg/jr (dose réduite 1 x 150 mg/jr)

1. Accident Vasculaire Cérébral ischémique
2. Embolie Systémique
3. Fibrillation Auriculaire non Valvulaire
4. Thrombose Veineuse Profonde/ Embolie Pulmonaire
5. Événements Thrombo-Emboliques Veineux
6. Prothèse Totale de Hanche/Genou

Faut-il doser cette molécule en routine?

L'arrivée des AODs a fait espérer une anticoagulation stable, ne nécessitant pas de surveillance biologique de routine et avec une diminution des saignements, par comparaison avec les AVK. En réalité, le risque hémorragique global est proche de celui des AVK dans les essais comparateurs, mais l'incidence des hémorragies intracérébrales qui sont les saignements grevés de la plus lourde morbidité/mortalité est réduite de moitié dans tous les sous-groupes de patients et d'indication (FANV et traitement des TVP/EP).

L'étude RE-LY, pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV), a mis en évidence un lien entre les concentrations plasmatiques résiduelles de dabigatran (c'est-à-dire juste avant la prise suivante) et le risque d'accident cardioembolique pour les valeurs les plus basses ou hémorragie majeure pour les valeurs les plus élevées. Cependant, ce lien statistique établi dans une large population ne permet pas de définir une zone thérapeutique utile à l'échelle individuelle d'une part, et aucun essai clinique évaluant le bénéfice d'une adaptation des doses sur la base des concentrations observées n'a été réalisé.

De ce fait, la mesure du dabigatran dans le plasma est inutile pour la surveillance du traitement en dehors de situations critiques. Le contrôle régulier de la fonction rénale est en revanche recommandé, car ce médicament est éliminé sous forme active à 85% dans les urines. Il n'est pas établi que l'absence de suivi biologique entraîne une moindre l'observance du traitement mais l'éducation thérapeutique, comme pour tout traitement antithrombotique est importante pour optimiser la sécurité de celui-ci.

Un antidote attendu

Depuis 2016 est apparu sur le marché Praxbind®, un antidote spécifique du dabigatran. Son principe actif, l'idarucizumab, est un fragment d'anticorps monoclonal présentant une très forte affinité pour le dabigatran qu'il neutralise instantanément en le déplaçant par compétition de sa cible le facteur IIa. Il est administré par perfusion intraveineuse. Son utilisation est réservée à l'usage hospitalier en situation d'urgence.

Dans quels cas doser le dabigatran?

Le dosage de dabigatran n'est pas recommandé en routine. Néanmoins, le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) a émis des recommandations de dosage et de prise en charge dans les cas suivants de patients traités par dabigatran :

- Hémorragie
- Geste invasif urgent
- Anesthésie, analgésie et intervention chirurgicale urgente

Ces recommandations ont été revues en septembre 2016 au moment de la mise sur le marché de l'idarucizumab. Le dosage en urgence du dabigatran peut en effet permettre de réserver la prescription de l'antidote aux situations où celui-ci sera utile (surdosage ou taux élevés représentant un risque hémorragique). Selon les cas, différents seuils (30 ou 50 ng/ml) sont utilisés afin d'adapter la prise en charge du patient. L'ensemble de ces recommandations sont disponibles sur le site du Groupe Français d'Hémostase et Thrombose (GFHT, > www.gfht.org pratiques professionnelles).

Comment doser le dabigatran ?

La présence d'AOD affecte la plupart des tests d'hémostase de routine (TP, TCA,). Le TCA a une sensibilité faible aux concentrations usuelles de dabigatran, son résultat est variable suivant le réactif utilisé, et sensible aux variations des taux de facteurs de coagulation du patient. Le TP est très peu sensible au dabigatran, son résultat est variable suivant le réactif utilisé et la conversion en INR accroît cette variabilité.

Au total ces tests sont peu appropriés pour le dosage du dabigatran et leur standardisation est difficile. Le temps de thrombine standard (TT) est excessivement sensible au dabigatran : un TT voisin de la normale permet d'exclure la présence de dabigatran. Le taux de fibrinogène peut être sous-estimé avec certains réactifs.

La mesure du dabigatran repose donc sur la détermination de son activité anti-IIa, exprimée en ng/ml, soit sur la base d'un Temps de Thrombine dilué (dTT), soit sur l'utilisation d'un test chromogénique (anti-thrombine ou test d'écarine). La calibration et les contrôles sont réalisés à l'aide de plasmas commerciaux surchargés en dabigatran et titrés par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS), qui est la méthode de référence.

Un nouveau test chromogénique spécifique, l'INNOVANCE® DTI

Fin 2016, Siemens Healthineers a lancé un réactif de dosage chromogénique pour doser de manière spécifique le dabigatran : l'INNOVANCE® DTI. Ce test a l'avantage de présenter une très bonne corrélation avec la LC-MS/MS, et ce sur une large zone de mesure.

- Seulement 25 µl de plasma patient
- 1 seul calibrant, zone de mesure unique de 20-500 ng/ml (jusqu'à 1000 ng/ml avec redilution)
- Pas de temps de stabilisation avant chargement sur l'instrument
- Stabilité après ouverture 24h (gamme BCS) ou 54h à bord (gamme CS), et 2 mois à 2-8°C
- Pas d'interférences aux HNF (jusqu'à 8 UI/ml) et HBPM (jusqu'à 15 UI/ml)

Bibliographie

Rapport de l'ANSM : « Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance ». Avril 2014 > www.ansm.sante.fr

F. Mullier et al al. « Suivi biologique des patients sous nouveaux anticoagulants oraux : qui, quand, comment? » Feuilles de Biologie VOL LV N° 319 - Juillet 2014 pages 5 à 14

Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - Septembre 2015 > www.gihp.org

Julie Bebot, CHU Bordeaux, Thèse « Les anticoagulants oraux directs inhibiteurs du IIa et du Xa : Surveillance biologique et gestion des accidents thérapeutiques » - Mai 2016

Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). Réactualisation des propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - Septembre 2016 > www.gihp.org

Pour toute information complémentaire sur nos solutions, les équipes Siemens se tiennent à votre disposition.

Bien cordialement,