

Médicaments anticoagulants les trouble-fêtes au labo d'hémostase

**Oana BULLA
Laboratoire d'Hémostase
HUG - DMGLP**

**Session ARL
Vevey 13.09.2018**

Menu du jour

- **Les anticoagulants à disposition en 2018**
- **Mode d'action et effet sur les tests
d'hémostase de routine**
- **Effet sur les tests d'hémostase spécialisée**
- **Difficultés dans l'interprétation des résultats**
- **Exemples cliniques**

Les anticoagulants en 2018

LES ANTIVITAMINE K

Anticoagulants oraux (coumarines, dérivés d'indanedione)



LES HEPARINES/HEPARINOIDES

Anticoagulants injectables (IV/SC)

Héparine Non Fractionnée (HNF)

Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)

Pentasaccarides de synthèse : Fondaparinux (ARIXTRA)

LES ANTI-THROMBINE INJECTABLES

Hirudines (ANGIOX)/Argatroban (ARGATRA)

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD)

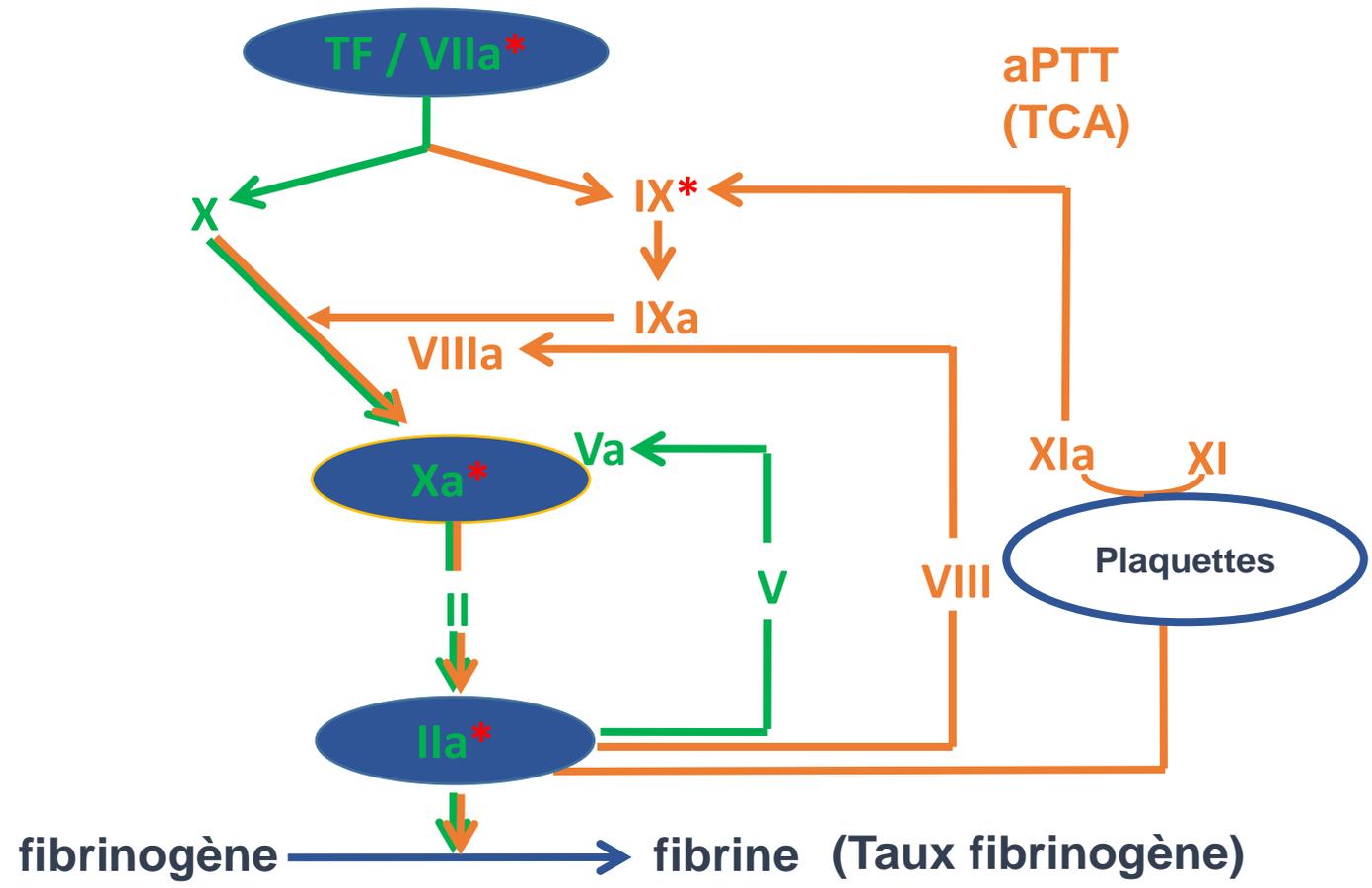
Les anti-Xa: Rivaroxaban (XARELTO) Apixaban (ELIQUIS)

Edoxaban (LIXIANA)

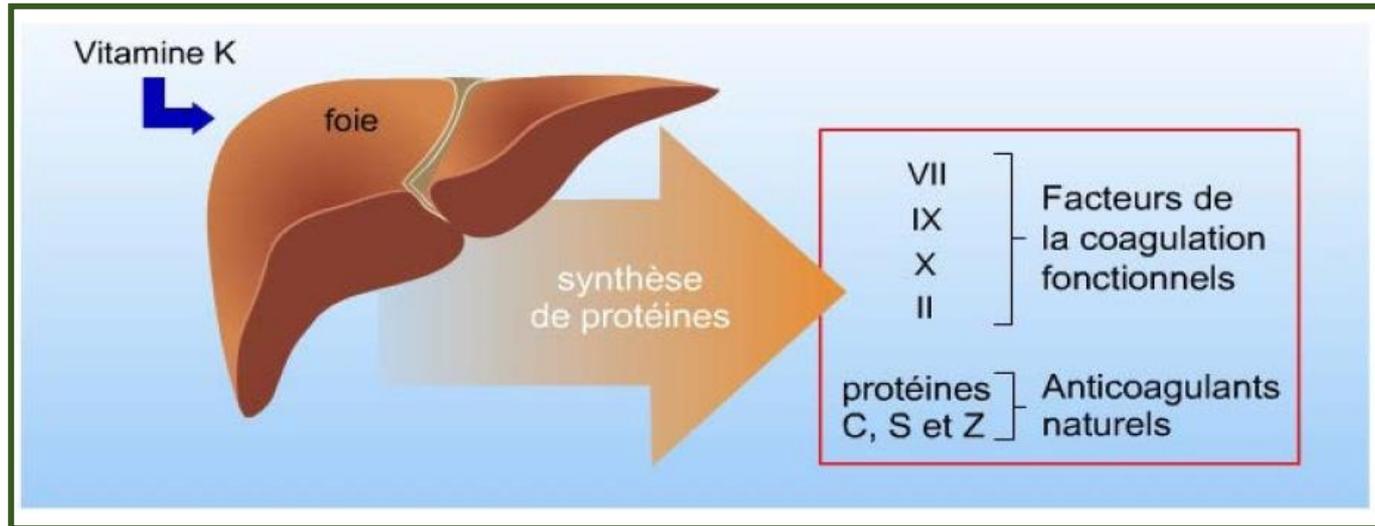
Les anti-IIa: Dabigatran (PRADAXA)

La coagulation

QUICK (PT/TP)



La vitamine



Chaque molécule de facteur (**II, VII, IX, X**) contient 9-12 résidus d'acide glutamique (**Glu**).

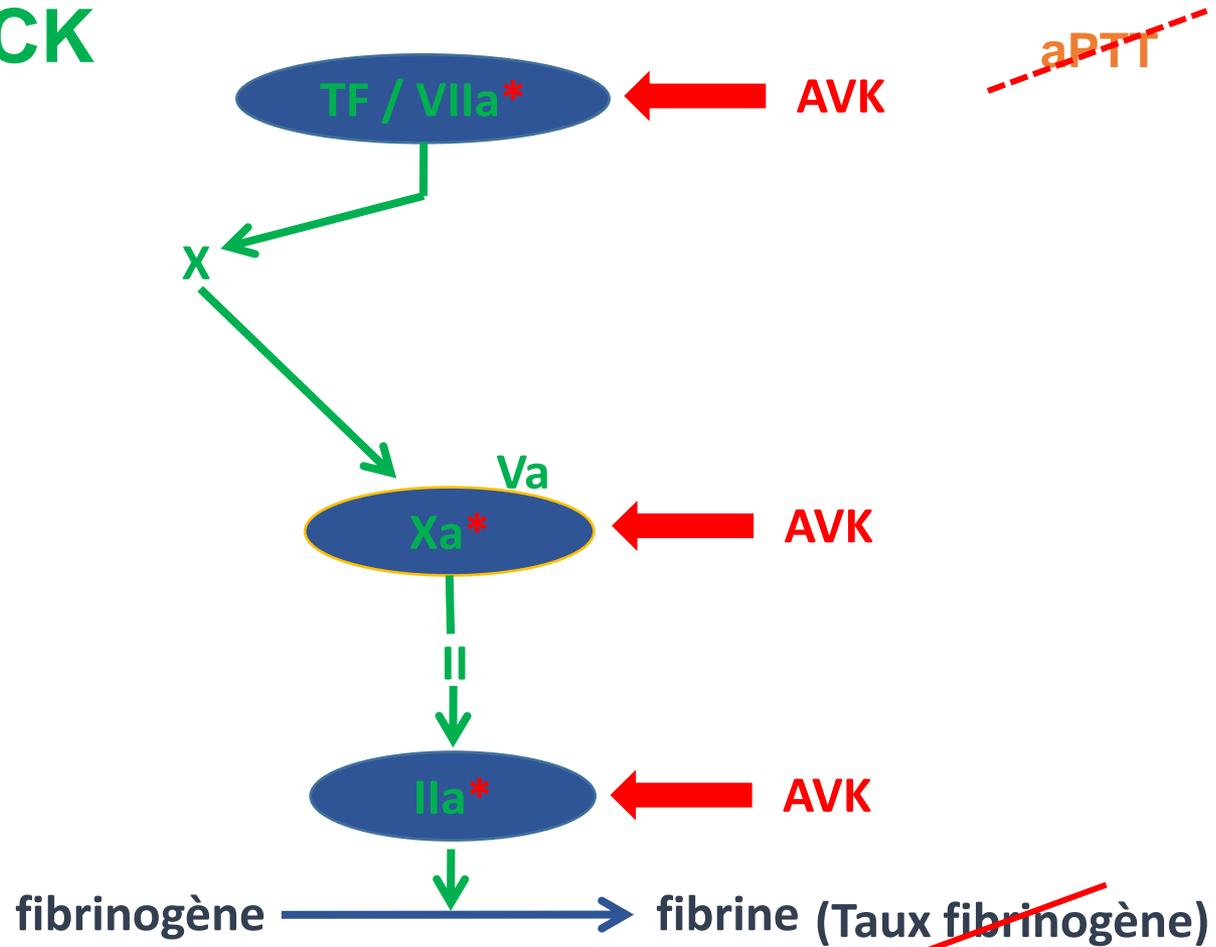
La vitamine K est le cofacteur d'une carboxylase qui transforme l'acide glutamique en acide gamma-carboxyglutamique (**Gla**).

Gla se fixe aux phospholipides par l'intermédiaire des ions de Ca^{++} .

En absence du domaine Gla , ces facteurs sont inactifs.

Sites d'action AVK

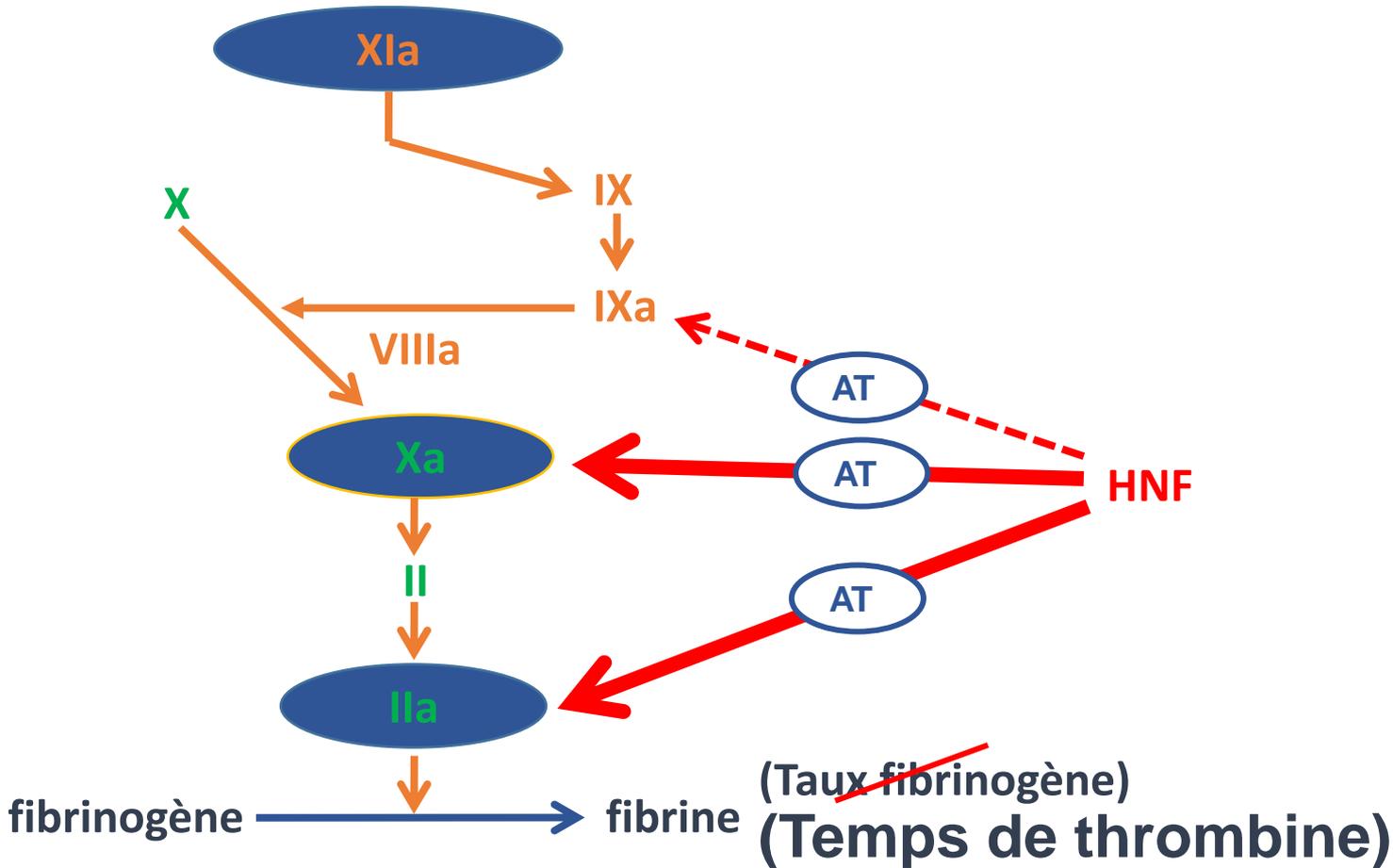
QUICK



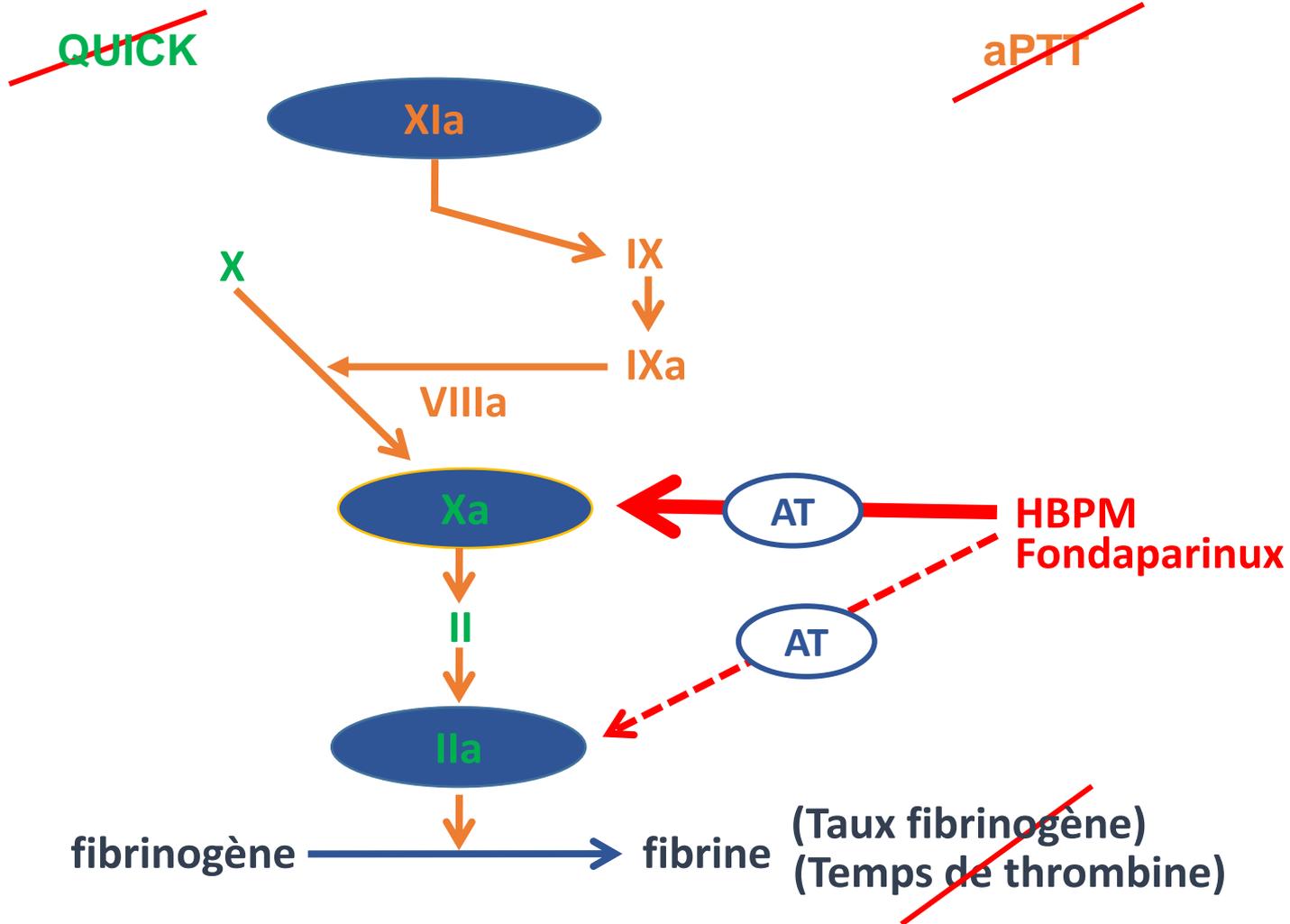
Sites d'action HNF

~~QUICK~~

aPTT



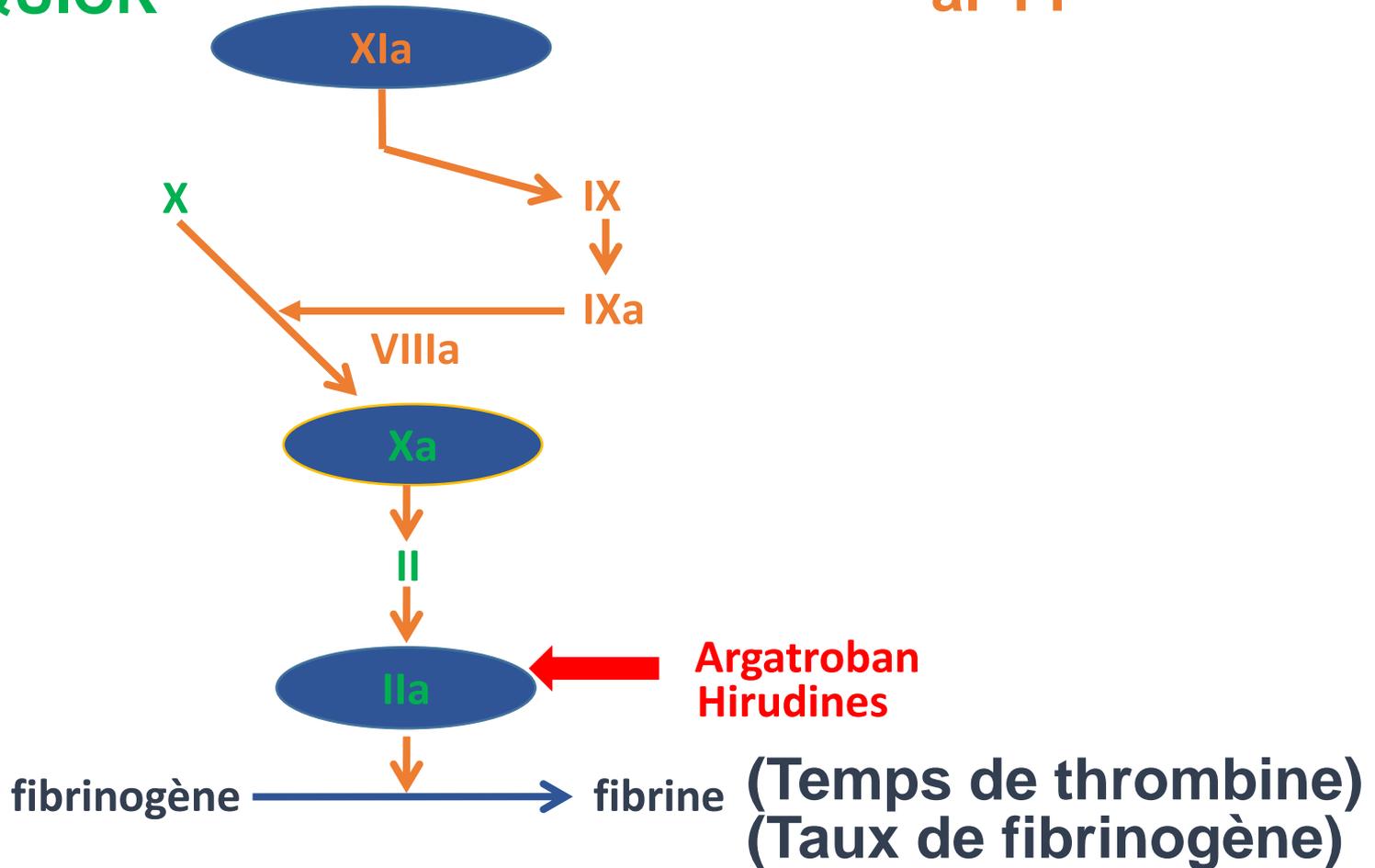
Sites d'action HBPM/Fondaparinux



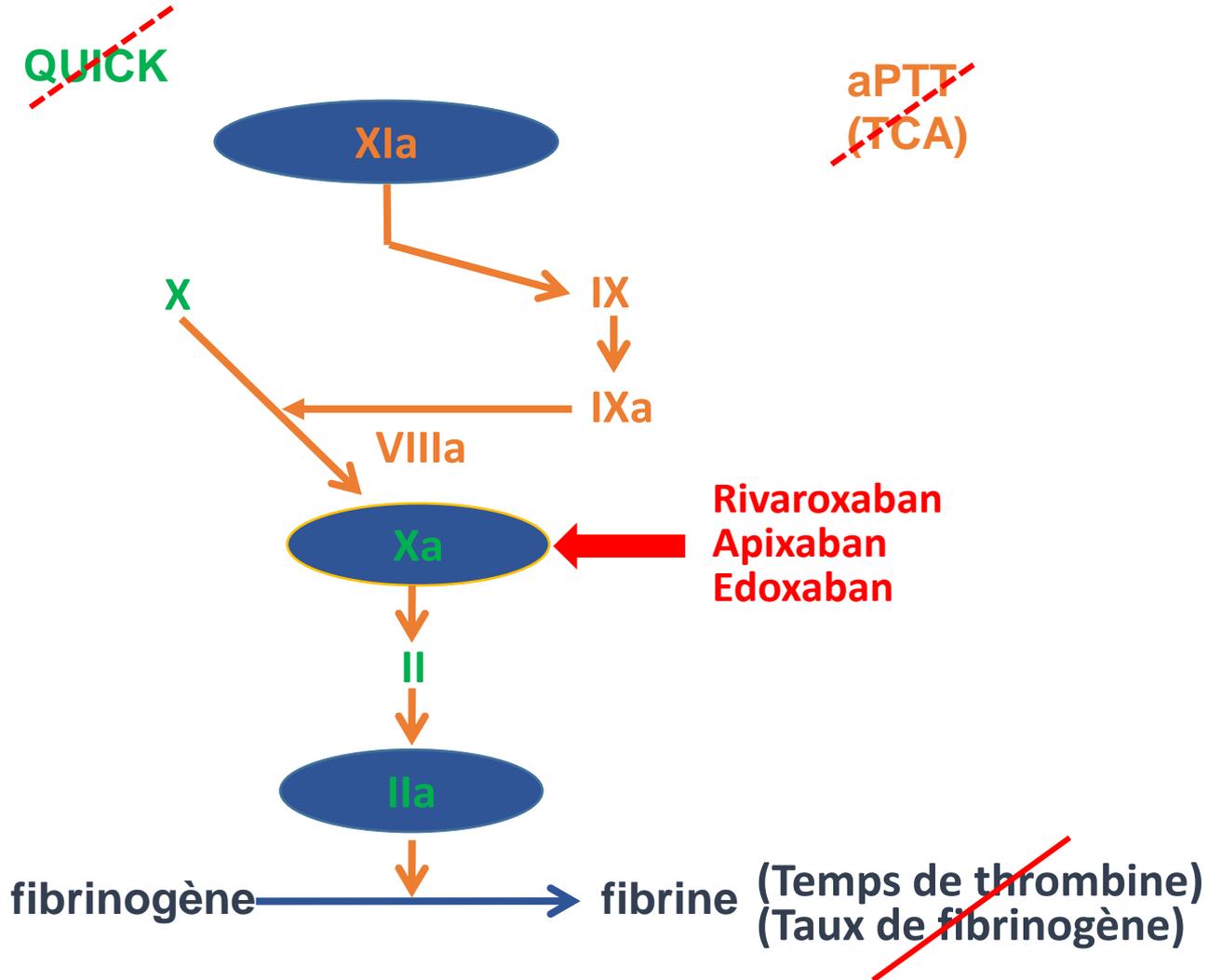
Sites d'action anti-IIa injectables

QUICK

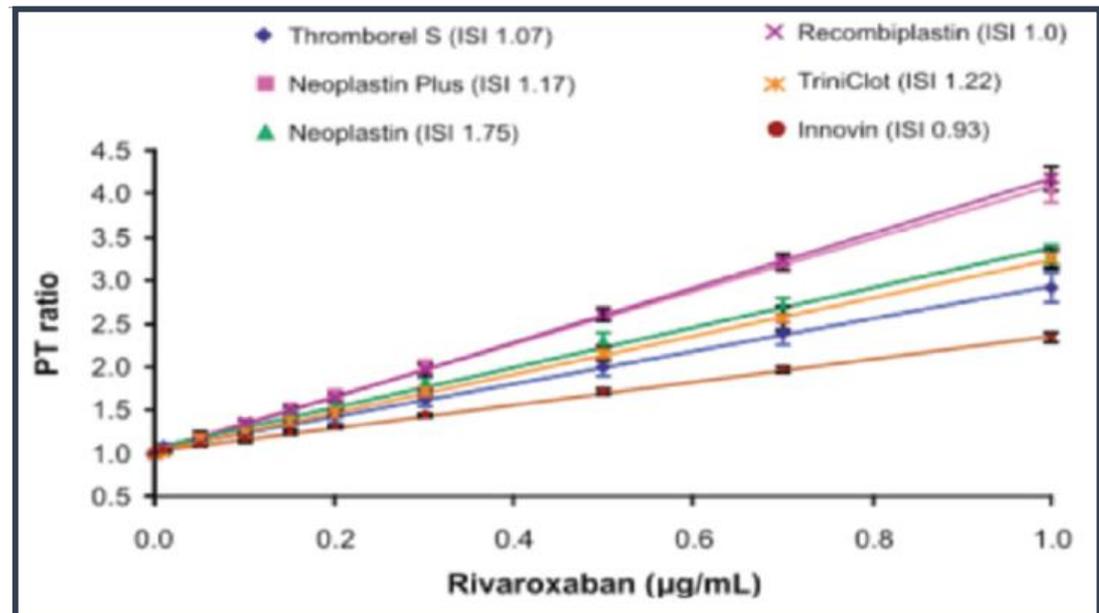
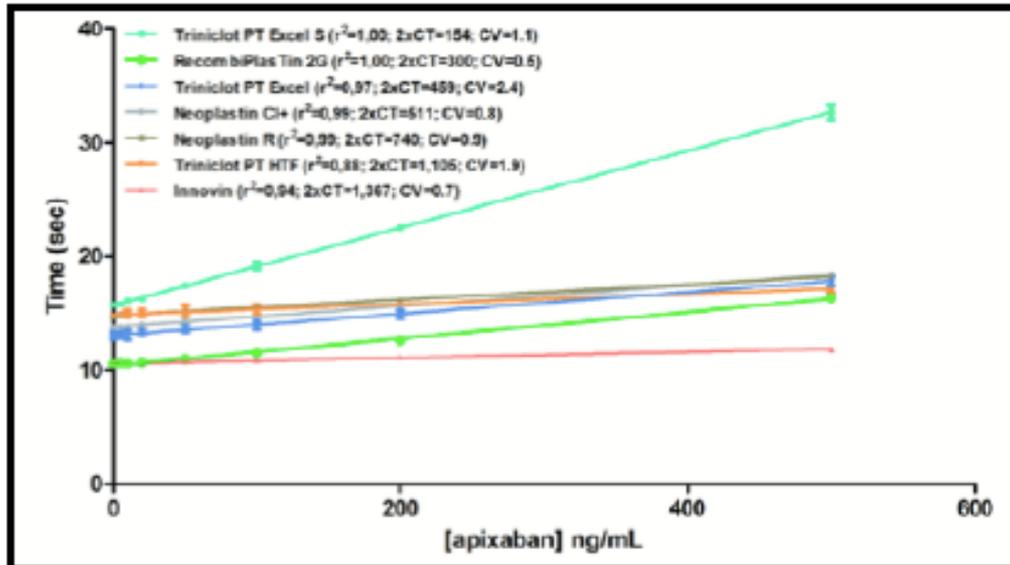
aPTT



Sites d'action AOD anti-Xa



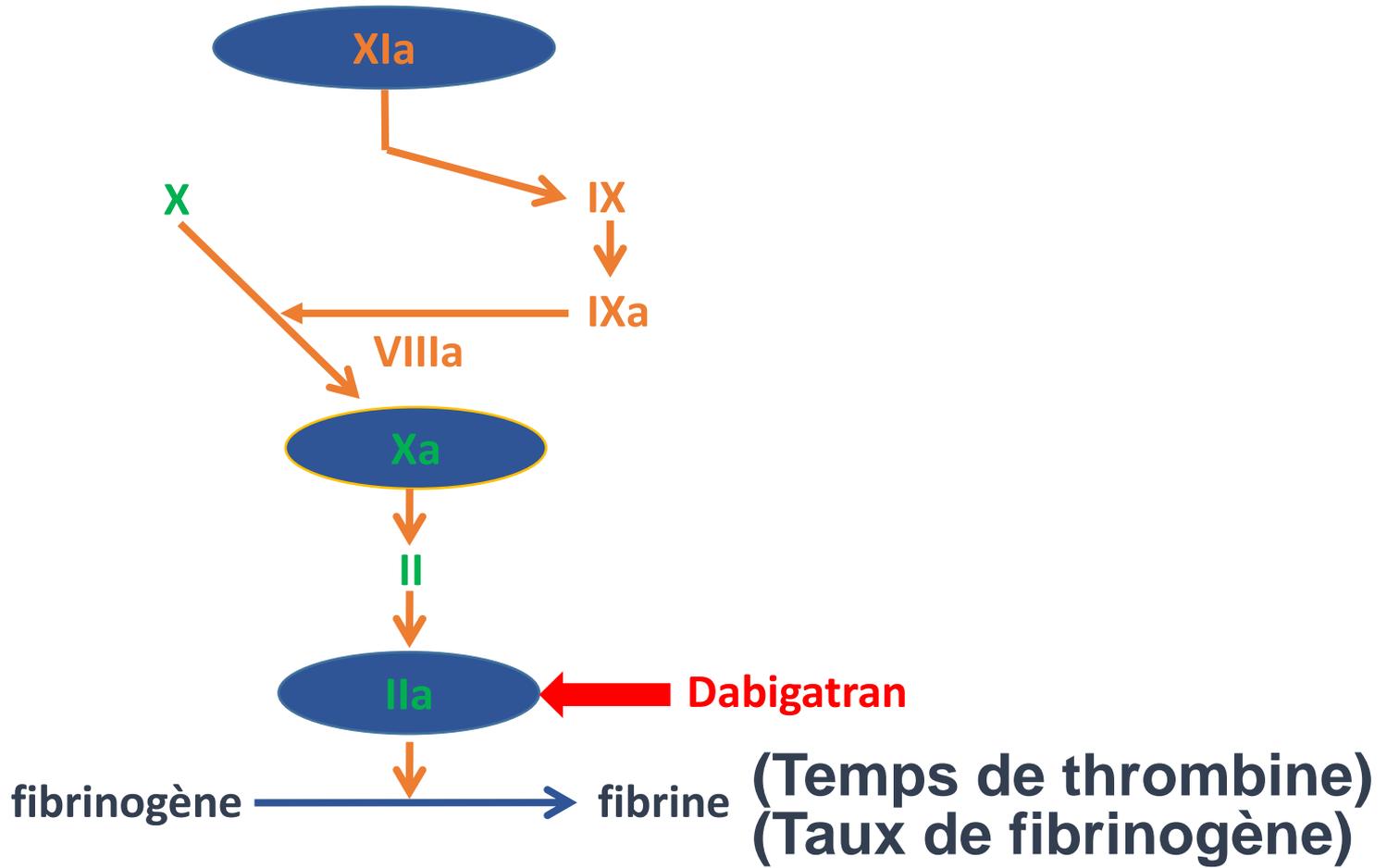
Effect AOD anti-Xa sur le test de Quick



Sites d'action AOD anti-IIa

QUICK

aPTT



Tests d'hémostase spécialisée influencés par le traitement anticoagulant

- Les dosages dérivés du test de Quick
(facteurs II, V, VII, X)
- Les dosages dérivés du test aPTT
(facteurs VIII, IX, XI, XII, PC, rAPC, LA)
- Le dosage des protéines vitamine-K dépendantes
(PC, PS) si traitement AVK
- Le dosage de l'AT si ttt HNF, anti-IIa iv, AOD anti-IIa

Tableau récapitulatif des interférences

Anticoagulant	TP (Quick)	aPTT	Fib	TT	II,V,VII,X	VIII,IX,XI,XII	AT	PC coag	PS ag	rAPC	LA
AVK	↑	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↓	↓	↔	± (doses ↑)
HNF	± (doses ↑)	↑		↑	↔	↓	↓	↑	↔	Faux nég. (doses ↑)	± (doses ↑)
HBPM	↔	↔	↔	↔	↔	↔	±	↔	↔	↔	± (doses ↑)
Fondaparinux	↔	↔	↔	↔	↔	↔	±	↔	↔	↔	↔
Hirudine Argatroban	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↔	Faux pos.	Faux pos.
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	±	±	↔	↔	↔	↔	↔	±	↔	±	Faux pos.
Dabigatran	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↑	↔	Faux pos	Faux pos.

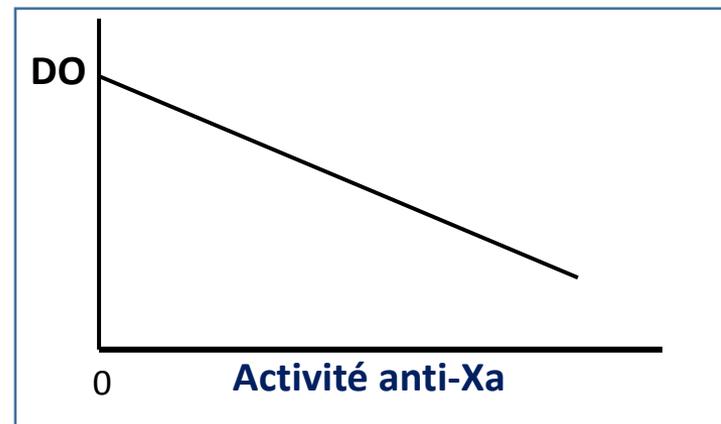
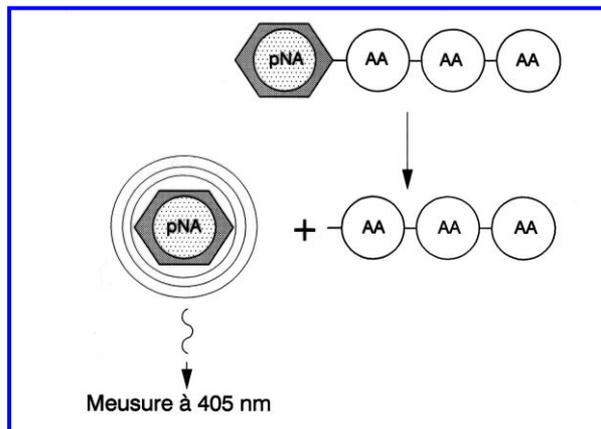
Difficultés dans l'interprétation des résultats

- **Interprétation du taux mesuré sans connaître l'heure de la prise de médicament (HNF, HBPM, Arixtra, AOD)**
- **Difficulté d'interprétation en cas d'erreur de prescription (ex: demande de dosage HNF si patient sous AOD)**
- **Interprétation des résultats lors de changement d'anticoagulant (surtout si AOD anti-Xa → HNF/HBPM)**
- **Monitoring du ttt AVK en présence d'un LA fort (surestimation de taux d'AVK)**

Dosage de l'activité anti-Xa

Principe de la méthode:

- F-Xa humain purifié est ajouté au plasma à tester
- Un substrat chromogène spécifique du F-Xa est ajouté à ce mélange
- Le F-Xa résiduel (non inhibé par l'anticoagulant) hydrolyse le substrat
- L'intensité de la couleur est inversement proportionnelle à la concentration d'anticoagulant présent dans le plasma
- Les réactifs sont identiques pour les dosages de tous les anticoagulants anti-Xa mais les protocoles et les calibrateurs sont spécifiques.



Corrélation entre différents dosages anti-Xa

Valeur mesuré (OD)	HNF (UI/ml)	HBPM (ng/ml)	Fondaparinux (ng/ml)
0.739	0.00	0.00	0.00
0.527	0.34	0.37	0.32
0.382	0.65	0.72	0.66
0.284	0.96	1.05	0.96
0.214	1.30	1.36	1.26

Valeur mesuré (mA/min)	Apixaban (ng/ml)	Edoxaban (ng/ml)	Rivaroxaban (ng/ml)
619	377	530	494
830	321	455	372
1118	244	352	250
1613	113	177	125
2180	0	0	0

Corrélation entre différents dosages anti-Xa

Rivaroxaban (ng/ml)	HBPM (UI/ml)
161	1.58
9	0.07
19	0.18
85	0.80
137	1.23
262	2.18
29	0.21
63	0.48
99	1.06
195	1.20
110	1.21
308	2.79
39	0.55
185	1.70
182	1.71
258	2.25
52	0.81
209	2.19
412	3.21
276	2.48

Apixaban (ng/ml)	HBPM (UI/ml)
151	1.48
138	1.29
12	0.14
52	0.56
70	0.79
102	1.09
34	0.47
136	1.59
166	1.50
109	1.07
116	1.14
210	1.92
249	2.39
121	1.44
259	1.93
51	0.72
321	2.33
191	1.57
77	1.11
131	1.48

Edoxaban (ng/ml)	HBPM (UI/ml)
12	0.25
100	0.71
11.8	0.21

Exemple clinique 1

Demande de dosage anti-Xa pour un prélèvement arrivé congelé

- pas de renseignements cliniques
- le médecin traitant est inatteignable
- patient de 58 ans connu dans notre fichier :

(traité l'an passé avec HBPM à doses thérapeutiques)

Dosage anti-HBPM?

anti-Xa-HBPM = 2.7 UI/ml (C_{max} recommandée: 0.5 - 1.6 UI/ml)

Faut-il réduire la dose administrée?

Forte probabilité d'un ttt avec AOD anti-Xa

Ne jamais rendre un résultat anti-Xa sans connaître le ttt !!!

Exemple clinique 2

Patiente de 45 ans avec syndrome APL

(LA+++; ACL-IgG+; anti-b2GPI ++)

ttt AVK pour EP post TVP

INR= 6 (INR recommandé pour ttt efficace: 2.0-3.0)

Interprétation ?

Résultat ininterprétable

La présence certains d'APL prolonge faussement le résultat du Q/INR (réactif dépendent)

Dosage recommandé : %FII (facteur à demi-vie longue)

Exemple clinique 3

Demande HUG: dosage anti-Xa-HBPM chez une patiente de 76 ans

- renseignements cliniques : patiente anticoagulée
- dose 7,5 mg/jour.

anti-Xa-HBPM = 1.9 UI/ml (C_{max} recommandée: 0.5-1.6 UI/ml)

Faut-il réduire la dose administrée?

NON; Erreur de prescription :

**La dose de 7.5 mg/jour correspond au ttt Arixtra
(dosage à refaire avec la bonne courbe d'étalonnage)**

Exemple clinique 4

Patient de 63 ans sous rivaroxaban (depuis plusieurs jours)
et sous AVK (depuis 1 jour)

Résultats : *INR = 1.9 (ttt efficace: INR = 2.0-3.0)*
aPTT = 37.3 sec. (N=25-37 sec)

- Est une faute médicale de lui donner les deux anticoagulants en même temps?
- Faut-il des informations ou des tests supplémentaires?
- Comment interpréter les résultats?

L'heure de la prise de sang est essentielle pour interpréter le dosage de rivaroxaban !!!

Pas d'interprétation possible sans cette information

Exemple clinique 5

Demande dosage anti-Xa HNF chez un patient de 84 ans

Patient hospitalisé; pas de renseignements cliniques

Résultats: aPTT= 38.3 sec (N=25-37")

anti-Xa HNF = 0.35 UI/mL

Le médecin prescripteur téléphone pour demander d'ajouter le dosage anti-Xa HBPM.

Il veut savoir s'il restent des traces de Clexane (HBPM) arrêté il y a 6h en plus du ttt actuel avec Liquemine (HNF)

Faut-il faire le dosage anti-Xa HBPM?

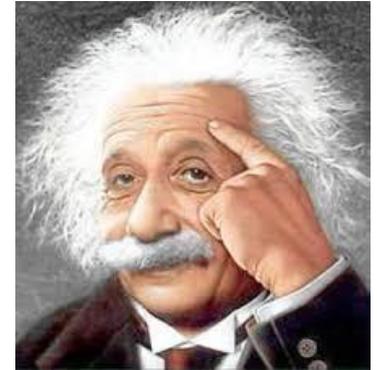
NON

Les dosages anti-Xa HNF et anti-Xa HBPM se font avec les mêmes réactifs (la même mesure va être lue sur des courbes de calibration différentes)

Impossible de séparer la « contribution » de ces 2 médicaments au résultat rendu

Le mot de la fin

« Rien n'est plus proche du vrai que le faux »



Merci



Des questions ????????

