



APIXABAN ET EXAMENS DE BIOLOGIE MEDICALE

Ce texte est une mise au point décembre 2013, dont le contenu sera revu en fonction de l'avancement des connaissances.

Rédacteurs : Isabelle Gouin-Thibault¹, V. Siguret², Pierre Sié³

¹Laboratoire d'Hématologie/Hémostase, Groupe Hospitalier Hôtel Dieu-Cochin, Université Paris Descartes, Paris, France

²Service d'Hématologie biologique, Hôpital européen Georges Pompidou, Université Paris Descartes, Paris, France

³Laboratoire d'Hématologie/Hémostase, CHU Toulouse, Toulouse, France

Relecteurs pour la commission pharmacologie et thérapeutique du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) et pour le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) : Pierre Albaladejo (Anesthésie-Réanimation, Grenoble), Martine Alhenc-Gelas (HEGP, Paris), Delphine Borgel (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris), E. Bourgerette (Hémostase/Hématologie Biologique, Nevers), Xavier Delavenne (Pharmacologie, Saint-Etienne), Emmanuel de Maistre (Hémostase/Hématologie Biologique, Dijon), Anne-Marie Fischer (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris), Claire Flaujac (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris), Geneviève Freyburger (Hémostase/Hématologie Biologique, Bordeaux), Pascale Gaussem (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris), Anne Godier (Anesthésie-Réanimation, Paris), Yves Gruel (Hémostase/Hématologie Biologique, Tours), Dominique Lasne (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris), Thomas Lecompte (Hématologie, Genève), Patrick Mismetti (Pharmacologie clinique, Saint-Etienne), Pierre Morange (Hémostase/Hématologie Biologique, Marseille), Philippe Nguyen (Hémostase/Hématologie Biologique, Reims), Gilles Pernod (Médecine vasculaire, Grenoble), Michel Samama (Biomnis), Sophie Susen (Hémostase/Hématologie Biologique, Lille).

L'apixaban est un inhibiteur direct et puissant du facteur Xa libre ou lié au sein du complexe prothrombinase.

Données pharmacocinétiques

La biodisponibilité d'apixaban est de l'ordre de 50% après administration orale et sa liaison aux protéines plasmatiques est estimée à 87%. L'apixaban est métabolisé principalement par le CYP3A4 (O-déméthylation) avec environ 25% de la dose administrée retrouvée sous forme de métabolites inactifs. Il est éliminé à environ 27% par le rein sous forme active. Les concentrations maximales (C_{max}) d'apixaban sont obtenues 2 à 4h après la prise du comprimé et sa demi-vie est de l'ordre de 12 heures.

Après administration orale de 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour, les concentrations plasmatiques (en ng/mL) d'apixaban attendues chez les patients ne sont actuellement pas précisément connues. Les seules données disponibles sont celles issues de volontaires sains ou de patients inclus dans une étude de phase II. Chez des volontaires sains, les C_{max} après doses répétées (n=7) de 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour, étaient de 62 ng/mL (CV : 37%) et 128 ng/mL (CV : 10%) respectivement, et les C_{min} 21 ng/mL (CV : 17%) et 48 ng/mL (CV : 20%). Chez des patients bénéficiant d'une prothèse de genou, la C_{min} médiane et les valeurs de 10^{èmes}-90^{èmes} percentiles étaient de 56 ng/mL (23-103) et 107 ng/mL (56-203) après 2,5 mg et 5 mg deux fois par jour.

Les valeurs (moyennes géométriques et 5^{èmes}-95^{èmes} percentiles) indiquées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sont exprimées en unités anti-Xa/mL et sont les suivantes : pour un patient traité par apixaban 2,5 mg deux fois par jour, la C_{max} est de 1,3 UI/mL (0,67-2,4) et la C_{min} de 0,84 UI/mL (0,37-1,8). Ce mode d'expression doit être évité car il peut conduire à une confusion dans l'interprétation des résultats avec les valeurs de référence pour le suivi des patients sous héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire.

Effet d'apixaban sur les examens d'hémostase

Les effets d'apixaban sur les tests d'hémostase sont différents de ceux de rivaroxaban, autre anti-Xa direct actuellement commercialisé. En effet, les tests usuels d'hémostase sont très peu perturbés par la présence d'apixaban. Les données disponibles sont celles obtenues après surcharge de plasmas normaux avec différentes concentrations d'apixaban ou après administration du médicament chez des volontaires sains.

Temps de Quick (TQ) / taux de prothrombine (TP), temps de céphaline avec activateur (TCA)

Il existe une relation linéaire entre la concentration plasmatique d'apixaban et l'allongement du TQ (qui correspond à une diminution du TP). La relation effet-concentration varie en fonction de la thromboplastine utilisée pour la mesure du TQ. Cependant, la sensibilité à l'apixaban des réactifs du TP est très faible, notamment aux concentrations pouvant être retrouvées chez un patient traité. Ainsi, aux concentrations de 100 ou 200 ng/mL, l'allongement du TQ reste inférieur au seuil de l'intervalle de référence, pour la plupart des réactifs.

Le TCA est très peu modifié par la présence d'apixaban : le ratio est $< 1,20$ aux concentrations de 100 et 200 ng/mL avec la majorité des réactifs utilisés en routine. L'allongement du TCA est non linéaire, avec un infléchissement de la pente pour les concentrations très élevées.

Mesure des facteurs de coagulation

Compte-tenu de son effet très limité sur le TQ et le TCA, il est prévisible que l'apixaban interfère peu avec la mesure de l'activité de chaque facteur de coagulation. En effet, le dosage des facteurs repose sur la réalisation soit d'un TQ (FII, FV, FVII, FX), soit d'un TCA (FVIII, FIX, FXI, FXII) sur le plasma du patient qui est dilué (au moins au 1/10) en plasma déficient en facteur à doser. Ainsi, seule une concentration élevée d'apixaban, de l'ordre de 500 ng/mL, pourra interférer avec le dosage des facteurs II ou V (dilution 1/10) conduisant à une sous-estimation des facteurs dosés ($< 70\%$). L'effet sur les autres facteurs (VII et X) n'a pas été testé mais est vraisemblablement similaire. Pour le dosage des facteurs VIII, IX, XI et XII, obtenu à partir de la mesure d'un TCA, il a été estimé que 100 ng/mL d'apixaban entraînait une sous-estimation du facteur mesuré d'environ 12%, mais de façon non linéaire, la sous-estimation maximale ($- 48\%$) ayant été observée à des concentrations d'apixaban > 450 ng/mL.

Effet sur le temps de thrombine (TT) et le dosage du fibrinogène

L'apixaban n'inhibant pas la thrombine, il ne modifie pas le temps de thrombine, ni la mesure du fibrinogène par la méthode de Clauss (détermination par mesure d'un temps de thrombine). En revanche, nous recommandons de ne pas utiliser la mesure du fibrinogène dérivée du TQ chez un patient traité par apixaban, même si l'effet d'apixaban sur le TQ est limité.

Activité anticoagulante de l'antithrombine, des protéines C et S, étude de la résistance à la protéine C activée

La mesure de l'activité de l'antithrombine par des tests reposant sur l'inhibition du facteur Xa n'est pas recommandée chez un patient traité par apixaban. Elle conduit à une surestimation du taux d'antithrombine pouvant ainsi masquer un déficit. Si nécessaire, un test reposant sur l'inhibition de la thrombine doit être utilisé.

La mesure de l'activité anticoagulante des protéines C et S par méthode chromométrique est affectée par l'apixaban. Cela conduit à une surestimation des valeurs qui peut masquer un authentique déficit. Une méthode chromogénique sera préférée pour la mesure de la protéine C (avec le risque de méconnaître certains déficits qualitatifs). Une mesure de la protéine S libre antigénique pourra être réalisée (avec le risque de méconnaître certains déficits qualitatifs).

La recherche d'une résistance à la protéine C, fondée sur la détermination d'un ratio de TCA, peut être fausse en présence d'apixaban, puisque le médicament surestime le ratio. L'étude génotypique (facteur V Leiden) est donc à réaliser d'emblée. La recherche du polymorphisme 20210 A/G du facteur II n'est pas affectée par l'apixaban. De façon générale, la molécule n'interfère pas avec les méthodes de génotypage.

Recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique/anticorps anti-cardiolipine et anti-bêta2-GPI

En présence d'apixaban, les tests de coagulation recommandés pour la recherche d'un anticoagulant de type lupique, notamment les TCA « sensibilisés » et le dRVVT (diluted Russell Viper Venom), sont allongés. L'allongement porte à la fois sur l'épreuve de détection et l'épreuve de confirmation (correction par un plasma témoin ou par les phospholipides), ce qui peut modifier le ratio et conduire à une fausse positivité.

L'apixaban n'interfère pas avec la recherche des anticorps anti-cardiolipine et anti-bêta2GPI par ELISA.

Ainsi, la recherche d'une résistance à la protéine C activée, d'un déficit en antithrombine, protéine C et S ou d'un anticoagulant circulant de type lupique devra préférentiellement être envisagée à distance du traitement par apixaban. Si elle est indispensable pendant le traitement par apixaban, le biologiste devra être informé du médicament reçu afin d'en tenir compte pour le choix des méthodes et l'interprétation des résultats.

Mesure des paramètres de coagulation par méthode immunologique

L'apixaban n'interfère pas avec la mesure antigénique de paramètres tels que les D-dimères, PDF, facteurs, inhibiteurs de la coagulation...

Concernant la concentration plasmatique des D-dimères, sa mesure immunologique n'est pas perturbée par la présence d'apixaban, mais elle peut être diminuée par la prise d'apixaban comme de tout autre anticoagulant.

Mesure de la concentration plasmatique d'apixaban par son activité anticoagulante, exprimée en ng/mL.

La mesure de la concentration d'apixaban selon son activité anticoagulante n'est pas nécessaire pour la majorité des patients. Cependant, cette mesure peut être utile dans un certain nombre de situations critiques : hémorragie, accident thromboembolique, nécessité d'un geste invasif urgent. La concentration d'apixaban compatible avec la réalisation d'un geste invasif à risque hémorragique n'est pas connue. S'agissant du rivaroxaban et du dabigatran, la valeur-seuil de 30 ng/mL a été récemment proposée par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP), autorisant la réalisation d'un geste invasif sans sur-risque hémorragique lié au médicament. Il n'est pas possible d'utiliser actuellement ce seuil pour l'apixaban compte tenu de l'absence de données.

Tests de coagulation usuels

Le TQ et le TCA qui sont des tests usuels de coagulation facilement réalisables et disponibles dans tous les laboratoires, ne doivent pas être utilisés pour dépister la présence d'apixaban ou estimer sa concentration plasmatique, du fait de leur trop faible sensibilité. Ainsi, un TQ et un TCA dans les limites des valeurs de référence ($TP \geq 70\%$ et $TCA \leq 1,20$), peuvent correspondre à des concentrations d'apixaban de l'ordre de 100 à 200 ng/mL.

Tests spécifiques de la cible : mesure de l'activité anti-Xa exprimé en ng/mL

Des trousse commercialisées permettent de mesurer l'activité anti-Xa de l'apixaban (Diagnostica Stago, Hyphen Biomed, Instrumentation Laboratory). La mesure nécessite une configuration de l'appareil, une calibration et des contrôles spécifiques. Des calibrants et contrôles spécifiques sont maintenant disponibles. Les résultats exprimés en concentrations dites « pondérales » (ng/mL) sont obtenus à partir d'une droite de calibration établie à l'aide de plasmas titrés surchargés en apixaban. Chaque laboratoire doit avoir connaissance des limites de détection et de quantification du test qu'il utilise. Le domaine de mesure comprend les concentrations pharmacologiques attendues (entre C_{max} et C_{min} de l'ordre de 50 à 200 ng/mL). Dans les zones élevées, une pré-dilution du plasma peut s'avérer nécessaire. Ces

tests, quoique facilement réalisables, sont actuellement peu répandus et ne sont pas inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale. Une cotation hors nomenclature est proposée par le référentiel de Montpellier. Les résultats du patient seront interprétés en fonction du délai entre la dernière prise orale et le prélèvement.

Conclusions

Contrairement aux deux autres anticoagulants oraux directs actuellement commercialisés (dabigatran, rivaroxaban), l'apixaban a très peu d'effet sur les tests de coagulation usuels (TP, TCA) aux concentrations pharmacologiques attendues, En conséquence, ces tests ne sont d'aucune utilité pour la gestion des situations à risque (saignement, acte invasif urgent). La mesure de la concentration plasmatique du médicament par une méthode dédiée est simple, mais l'utilisation du résultat pour la gestion de ces situations nécessite de disposer de données cliniques et biologiques supplémentaires.

Références

Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e44S–88S.

Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost 2013; 11: 756-60

Barrett YC, Wang Z, Frost C, et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. Thromb Haemost 2010; 104: 1263–71

Barrett YC, Wang J, Song Y, et al. A randomised assessment of the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety interaction between apixaban and enoxaparin in healthy subjects. Thromb Haemost 2012; 107: 916–24

Douxflis J, Chatelain C, Chatelain B, et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. Thromb Haemost 2013; 110(2):283-94

Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013; 76(5): 776-86

Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. J Thromb Haemost 2013; 11: 245–52

Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Quene S, Horellou MH, Laporte S, Siguret V, Lecompte T. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicenter French GEHT study. Thromb Haemost, 2014; 111:240-8

Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013. Ann Fr Anesth Reanim. 2013; 32(10): 691-700

Sié P, Samama CM, Godier A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Arch Cardiovasc Dis 2011; 104: 669–76.

http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/NACO_urgences_propositions_GIHP.pdf

Tableau récapitulatif de l'effet d'apixaban sur les examens usuels d'hémostase

Test	Effet
Temps de Quick (TQ), Taux de Prothrombine (TP)	Effet très limité
Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)	Effet très limité
Fibrinogène (Fg)	Méthode de Clauss : pas d'effet Fg dérivé du TQ : peu d'effet
Temps de thrombine (TT)	Pas d'effet
Temps de reptilase	Pas d'effet
Mesures de l'activité coagulante des facteurs II, V, VII, X, VIII, IX, XI, XII	Effet très limité
Activité de l'antithrombine	Réactifs basés sur activité anti-Xa : surestimation Réactifs basés sur activité anti-IIa : pas d'effet
Activité anticoagulante des protéines C et S	Surestimation des concentrations
Protéine S Ag Libre	Pas d'effet direct sur la mesure
Activité amidolytique de la protéine C	Pas d'effet direct sur la mesure
Venin de Vipère Russell dilué (dRVVT) (anticoagulant de type lupique)	Allongement des temps de coagulation et augmentation des ratios normalisés : faux positifs
Test de résistance à la protéine C activée	Allongement des temps de coagulation : surestimation du ratio
Méthodes immunologiques (D-dimères, VWFAg...)	Pas d'effet direct sur la mesure
Anticorps anticardiolipine et anti-bêta2GPI (ELISA)	Pas d'effet
Mutation Q506 du facteur V et 20210A du gène de la prothrombine	Pas d'effet

Indications et posologies d'apixaban

Indication	Posologie
Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou	1 comprimé de 2,5 mg deux fois par jour
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire associée à au moins un facteur de risque	1 comprimé de 5 mg deux fois par jour ou 1 comprimé de 2,5 mg deux fois par jour si au moins 2 critères : <ul style="list-style-type: none">- âge \geq 80 ans- poids \leq 60 kg- créatinine \geq 1,5 mg/dL

ENCADRE SUR L'ÉVALUATION DE LA FONCTION RENALE CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR NOUVEAUX ANTICOAGULANTS

Avant toute prescription d'apixaban, l'évaluation de la fonction rénale par la formule de Cockcroft et Gault doit être réalisée. D'autres formules recommandées pour l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (CKD-EPI ou MDRD), sont considérées comme de meilleurs estimateurs de la fonction rénale, mais la formule de Cockcroft et Gault présente dans le cas des anticoagulants deux avantages essentiels :

- c'est la formule qui a été utilisée dans les essais cliniques pour 1) sélectionner les patients 2) ajuster les posologies 3) pour évaluer l'impact de la fonction rénale sur le risque hémorragique et thromboembolique,
- avec la formule de Cockcroft et Gault, les valeurs de clairance de la créatinine au delà de 75 ans sont systématiquement plus basses que les valeurs obtenues avec la formule de MDRD ou CKD-EPI. Ainsi les ajustements posologiques et les précautions d'emplois selon la fonction rénale seront plus fréquents avec la formule de Cockcroft et Gault et pourraient contribuer à une prescription d'apixaban plus sécurisée notamment chez les sujets âgés.

Pour ces raisons, c'est donc la formule de Cockcroft et Gault qui doit être utilisée pour la prescription d'apixaban.

Dans la mesure où la fonction rénale peut varier au cours du temps chez un même malade, il est recommandé de la surveiller au moins annuellement dans les cas simples ou plus souvent chez les patients à risque. Ainsi, la Société Européenne de Cardiologie recommande cette surveillance de façon systématique trois fois par an. Il est impératif de connaître la fonction rénale lorsque le patient traité se présente dans une situation à risque (hémorragie active ou acte invasif urgent).
