



RIVAROXABAN ET TESTS DE BIOLOGIE MEDICALE

Ce texte est une mise au point d'Octobre 2012, dont le contenu sera revu en fonction de l'avancement des connaissances

Rédacteurs : Isabelle Gouin-Thibault¹, Pierre Sié²

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

²Laboratoire 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) Delphine Borgel (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris), 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), Pascale Gaussem (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris), Anne Godier (Anesthésie-Réanimation, Paris), Yves Gruel (Hémostase/Hématologie Biologique, Tours), Silvy Laporte (Pharmacologie, Saint-Etienne), 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), Virginie Siguret (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris), Sophie Susen (Hémostase/Hématologie Biologique, Lille)

Effet du rivaroxaban sur les tests d'hémostase

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct et puissant du facteur Xa libre ou lié au sein du complexe prothrombinase. Ainsi, il modifie la plupart des tests basés sur la mesure d'un temps de coagulation, qu'il s'agisse des tests usuels d'hémostase ou de ceux effectués lors de la recherche d'un facteur de risque de thrombose détectable par examen de biologie médicale. Lors de la réalisation d'une exploration de l'hémostase dans une situation critique (en cas d'hémorragie, d'accident thromboembolique ou en péri-opératoire), il est difficile de dissocier l'effet du médicament de celui d'une éventuelle pathologie associée de la coagulation. Si l'effet est relativement modeste aux concentrations pharmacologiques usuelles, notamment à distance de la prise, il peut être majeur en cas de surdosage et rendre très difficile l'interprétation des résultats de l'exploration de l'hémostase.

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

Il existe une relation linéaire entre la concentration plasmatique du rivaroxaban 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. Aux concentrations pharmacologiques usuelles, l'effet est relativement modeste et inférieur à celui des antagonistes de la vitamine K (AVK) à doses usuelles (pour un INR cible à 2,5).

Le rivaroxaban allonge modérément le TCA (ratio 1,5-2,5 aux concentrations pharmacologiques), et de façon non linéaire, avec un infléchissement de la pente pour les concentrations très élevées. Ici encore, la sensibilité du test varie suivant le réactif utilisé. Aux concentrations pharmacologiques, l'effet est moindre que celui de l'héparine non fractionnée à dose « curative » (pour le traitement initial d'une TVP EP).

Mesure des facteurs de coagulation

La mesure de l'activité coagulante des facteurs basée sur la réalisation d'un TQ (facteurs II, V, VII et X) ou d'un TCA (facteurs VIII, IX, XI et XII) peut être affectée par le rivaroxaban avec une sous-estimation du taux des facteurs. Néanmoins, ces mesures se faisant avec du plasma dilué, seules les concentrations de rivaroxaban voisines de la Cmax attendue (~200 ng/mL) ou au-delà, peuvent conduire à leur sous-estimation. Il est donc recommandé de réaliser ces mesures avec des échantillons prélevés juste avant la prise du médicament, l'interférence aux concentrations usuelles du Cmin étant négligeable. Si cela n'est pas possible ou en cas de doute, il est suggéré de tenter de réduire cette interférence en réalisant la mesure des facteurs avec des dilutions de plasma au-delà de celles habituellement utilisées et/ou avec un réactif connu pour sa faible sensibilité au rivaroxaban.

En cas de surdosage (concentration de rivaroxaban au delà des valeurs usuelles, > 400 ng/ml), une sous-estimation significative des facteurs est probable, même avec ces variantes méthodologiques

Le rivaroxaban n'inhibant pas la thrombine, il ne modifie pas le temps de thrombine, ni la mesure du fibrinogène par la méthode de Clauss. La mesure du fibrinogène dérivée du TQ ne doit pas être utilisée chez un patient traité par rivaroxaban.

Mesure des paramètres de coagulation par méthode immunologique

Le rivaroxaban 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 de rivaroxaban, mais elle peut être diminuée par la prise de rivaroxaban comme de tout autre anticoagulant.

Mesure de l'activité anti-Xa.

La mesure de l'activité anti-Xa (HNF ou héparine de bas poids moléculaire HBPM) n'a pas d'intérêt pour l'adaptation thérapeutique, mais elle peut être utile pour détecter la présence du rivaroxaban (suspicion de prise d'un médicament anticoagulant oral de nature inconnue, contrôle de l'observance) ou, à l'inverse, son élimination complète avant un acte invasif, en l'absence de mesure spécifique disponible (*vide infra*). L'activité anti-Xa (HNF ou HBPM) exprimée en unités d'héparine est élevée (>> 1 UI/mL) aux concentrations pharmacologiques de rivaroxaban, et elle ne doit pas être rendue en tant que telle.

A l'inverse, une activité anti-Xa (HNF ou HBPM) inférieure à la limite de détection (<0,1 UI/mL) indique une présence résiduelle très faible de rivaroxaban. Pour éviter toute confusion les résultats doivent être exprimés sous une forme adéquate par rapport à la question clinique posée : « activité anti-Xa indétectable, compatible avec une concentration résiduelle très faible de rivaroxaban, inférieure à 30 ng/mL » (par exemple) (*vide infra*).

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

En présence de rivaroxaban, tous 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.

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

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 basés sur l'inhibition du facteur Xa n'est pas recommandée chez un patient traité par rivaroxaban. Elle conduit à une sur-estimation du taux d'antithrombine pouvant ainsi masquer un déficit. Si nécessaire, un test basé sur l'inhibition de la thrombine pourra être utilisé.

La mesure de l'activité anticoagulante des protéines C et S par méthode chromométrique est affectée par le rivaroxaban. 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 activée ne peut être interprétée du fait de l'allongement des temps de coagulation pour les deux épreuves du test. L'étude génotypique (facteur V Leiden) doit donc se substituer à l'étude phénotypique. La recherche du polymorphisme 20210 A/G du facteur II ou de toute autre particularité détectée par génotypage n'est pas affectée par le rivaroxaban.

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 rivaroxaban. Si elle est indispensable sous traitement, le biologiste devra être informé du médicament reçu afin d'en tenir compte pour le choix des méthodes et l'interprétation des résultats. Le prélèvement sera réalisé le plus possible à distance de la dernière prise (en pratique 12 à 24 h après celle-ci).

Evaluation de la fonction rénale

Avant toute prescription de rivaroxaban, l'évaluation de la fonction rénale par la formule de Cockcroft et Gault doit être réalisée puisque la posologie varie en fonction du degré d'insuffisance rénale. Même si d'autres formules sont désormais recommandées pour l'évaluation du débit de filtration glomérulaire telles que, MDRD ou CKD-EPI et sont a priori considérées comme de meilleurs estimateurs de la fonction rénale, la formule de Cockcroft et Gault présente dans le cas des anticoagulants, 2 avantages essentiels :

- c'est la formule qui a été utilisées dans les études pour 1) sélectionner les patients (exclusion si < 30 mL/min), 2) ajuster les posologies (15 mg / jour en dessous de 50 mL/min au lieu de 20 mg/ j au dessus de 50 mL/min dans la fibrillation atriale, 3) pour

évaluer l'impact de la fonction rénale sur le risque hémorragique et thromboembolique,

- avec la formule de Cockcroft, 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. Ainsi les ajustements posologiques et les précautions d'emplois selon la fonction rénale seront plus fréquents avec la formule de Cockcroft. Ceci devrait permettre une prescription du rivaroxaban plus sécuritaire notamment chez les sujets âgés.

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

Dans la mesure où cette fonction rénale peut varier au cours du temps chez un même malade, il est recommandé de la surveiller annuellement dans les cas simples ou pluri-annuellement chez les patients à risque.

Mesure de la concentration plasmatique du rivaroxaban par son activité anticoagulante

La mesure de la concentration de rivaroxaban à partir de son activité anticoagulante n'est pas nécessaire pour la majorité des patients. Cependant, cette mesure peut être considérée dans un certain nombre de situations : patient fragile (sujet âgé ou enfant, petit poids,...), altération de la fonction rénale ou hépatique, polymédication de nature à conduire à un surdosage, ou situation critique : hémorragie, accident thromboembolique ou en péri-opératoire.

Dans ce dernier cas (plus précisément intervention chirurgicale ou autre acte invasif considéré comme non réalisable sous traitement AVK), une question posée est relative à la vérification que la concentration résiduelle de rivaroxaban est compatible avec la réalisation du geste invasif. Cette concentration n'est actuellement pas précisément connue, mais une estimation possible est de l'ordre de 30 ng/mL.

Tests « globaux »

Le TQ qui est un test usuel de coagulation facilement réalisable, disponible dans tous les laboratoires et peu coûteux, pourrait être utilisé pour estimer l'activité anticoagulante du rivaroxaban. Néanmoins, sa sensibilité est assez faible, très variable en fonction des réactifs et dépend aussi du couple réactif-appareil. De plus, sa non spécificité rend difficile son interprétation en cas de pathologie de l'hémostase associée.

Les mêmes réserves valent pour le TCA, qui de plus a une sensibilité encore moindre au rivaroxaban que le TQ.

Ainsi, nous ne considérons pas que le TQ ou le TCA puissent être utilisés pour estimer de façon fiable l'activité anticoagulante du rivaroxaban. Néanmoins,

- un allongement important du TQ, compte tenu de sa sensibilité faible, doit faire évoquer un surdosage mais ne permet guère de le quantifier ;
- l'association d'un TQ et d'un TCA dans les limites des valeurs de référence (TP \geq 70% et TCA \leq 1,20), correspond très probablement à des concentrations de rivaroxaban de l'ordre de 50 ng/mL ou moins.

L'expression en INR accroît la variabilité inter-laboratoires du TQ et, bien qu'une adaptation de l'INR ait été proposée en cas de traitement par rivaroxaban, elle n'est pas réalisable en pratique. Il faut réserver l'utilisation de l'INR à la surveillance des traitements par AVK pour laquelle il a été conçu il y a des années. Fait capital, la zone thérapeutique d'INR entre 2 et 3 établie pour les AVK ne s'applique pas au rivaroxaban.

Tests spécifiques

Plusieurs troussees basées sur la mesure de l'activité anti-Xa chromogénique sont commercialisées (Diagnostica Stago, Hyphen Biomed, Instrumentation Laboratory, Technoclone). La mesure nécessite une configuration, des calibrants et des contrôles spécifiques. 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 rivaroxaban. Cette mesure de l'activité anti-Xa du rivaroxaban, facilement réalisable, n'est actuellement disponible que dans les laboratoires spécialisés et n'est pas inscrite pour l'instant à la nomenclature des actes de biologie médicale. Il convient de prendre en considération l'adéquation du seuil de mesure, la limite de quantification, la reproductibilité et la précision de la mesure dans la zone des basses concentrations en vue d'une intervention chirurgicale ou autre acte invasif. L'interprétation du résultat nécessite la connaissance de l'heure de prélèvement par rapport à l'heure d'administration, la concentration maximale (Cmax) se situant 2 à 4 h après la prise du médicament.

Pour détecter un surdosage, une mesure de l'activité anticoagulante « résiduelle » (Cres), juste avant la prise du comprimé suivant, est préconisée. Cependant, peu de données sont disponibles quant aux valeurs attendues et aux seuils de surdosage chez les patients traités. Les valeurs (moyenne géométrique et minimum-maximum) du Résumé des Caractéristiques du Produit sont pour un patient traité à 20 mg par jour : Cmax 215 ng/mL (22-535) et Cres 32 ng/mL (6-239). On notera l'importante variabilité inter-individuelle de ces valeurs.

Tableau récapitulatif de l'effet du rivaroxaban sur les tests usuels d'hémostase

Test	Effet
Temps de Quick (TQ), Taux de Prothrombine (TP)	Allongement du TQ, diminution du TP, sensibilité très dépendante du réactif
Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)	Allongement dépendant du réactif, peu sensible
Fibrinogène	Méthode de Clauss : pas d'effet Fibrinogène dérivé du TQ : sous-estimation de la concentration
Temps de thrombine	Pas d'effet
Mesures de l'activité coagulante des facteurs	Sous-estimation des taux de facteurs à forte concentration de rivaroxaban, dépendante du réactif
Méthodes immunologiques D-dimères...	Pas d'effet direct sur la mesure
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 taux
Venin de Vipère Russell dilué (dRVVT)	Allongement des temps de coagulation : faux positifs
Test de résistance à la protéine C activée	Allongement des temps de coagulation : sur-estimation du ratio
Mutation Q506 du facteur V et 20210A du gène de la prothrombine	Pas d'effet
Anticorps anticardiolipine et anti-bêta2GPI (ELISA)	Pas d'effet

Indications et posologies du Xarelto®

Indication	Posologie
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant 1 ou plusieurs facteurs de risque	20 mg en 1 seule prise par jour 15 mg en 1 seule prise par jour pour les patients avec insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min)
Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte	15 mg 2 fois par jour pendant les 3 premières semaines puis : 20 mg en une seule prise par jour, ou 15 mg en une seule prise par jour pour les patients avec insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min)
Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou	10 mg en 1 seule prise par jour