

Évaluation de 2 tests fonctionnels commerciaux pour l'estimation de la concentration plasmatique en dabigatran

Introduction

La prise en charge des patients traités par les anticoagulants oraux directs AOD (dont l'anti-IIa dabigatran, Pradaxa®) hospitalisés pour hémorragie ou geste invasif urgent, s'appuie sur la mesure du taux résiduel du médicament (Pernod et GIHP. 2013 *Ann Fr Anesth Réa*).

L'objectif de cette étude était de comparer 2 dosages automatisés du dabigatran reposant sur des principes différents : chromométrique (test de thrombine diluée) Hemoclot® Thrombin Inhibitor (Hyphen BioMed ; HTI) et chromogénique (test à l'écarine) STA®-ECA II (Stago ; ECA II).

Matériels et Méthode

Étude expérimentale multicentrique prospective réalisée dans les laboratoires des CHU de Grenoble et de Toulouse.

Conservation systématique dans le cadre d'une collection biologique de plasmas citratés de patients traités par un AOD, des plasmas de sujets sous dabigatran, indépendamment du motif de la demande d'examen biologique. Après double centrifugation (2000G pendant 15 minutes à 20°C) dans les 4 heures suivant le prélèvement, les plasmas obtenus ont été divisés en 2 aliquots et congelés puis conservés à -20°C (Toulouse) ou -80°C (Grenoble). Le 1^{er} aliquot a été dosé avec l'automate STA-R® de Stago par les 2 techniques HTI et ECA II selon les recommandations des fournisseurs. Le 2^{ème} aliquot a été testé par spectrométrie de masse (HPLC-MS), calibré pour mesurer le dabigatran total (forme libre et lié), au laboratoire de chimie analytique, Stago. La comparaison des dosages est basée sur l'étude de la corrélation linéaire avec la technique de référence et de l'analyse des différences selon Bland-Altman.

Résultats

62 plasmas ont été dosés (19 au CHU de Toulouse et 43 au CHU de Grenoble). Il s'agit le plus souvent de patients âgés de 68 ± 21 ans, de sexe masculin pour 56 %. Les concentrations plasmatiques de dabigatran total, évaluées en triplicate par HPLC-MS, s'étendent de **0 à 1057 ng/mL** (médiane à 82 ng/mL [_{Q1}:21 ; _{Q3}:165]), avec des concentrations basses (<100 ng/mL) représentant 60 % des valeurs mesurées. 57 plasmas ont pu être retenus pour analyse, après exclusion de 3 plasmas pour lesquels la mesure par le dosage HTI n'a pas pu être faite et de 2 plasmas de fortes concentrations (>460 ng/mL) que le test ECA II ne permet pas d'évaluer.

La corrélation des résultats des 2 tests avec la méthode de référence est significative et linéaire : $r^2=0,99$ avec HTI ($y=1,08x - 13,1$) et $r^2=0,98$ avec ECA II ($y=0,97x + 0,73$).

Corrélation des dosages HTI ou ECA II avec la méthode de référence HPLC

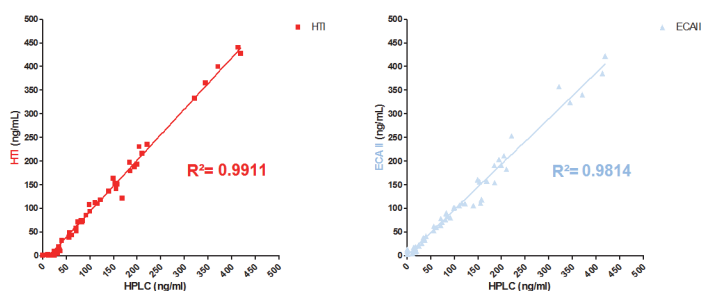
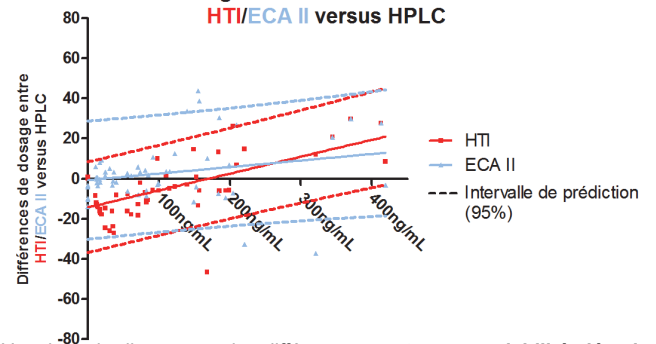
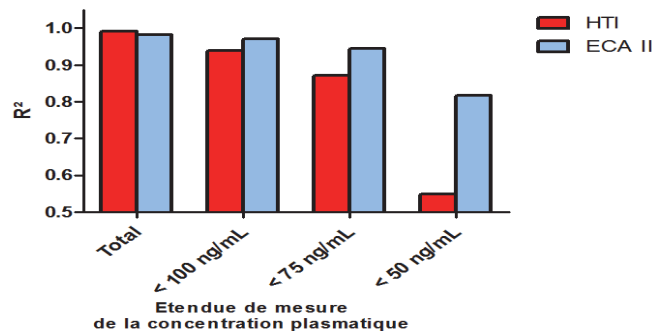
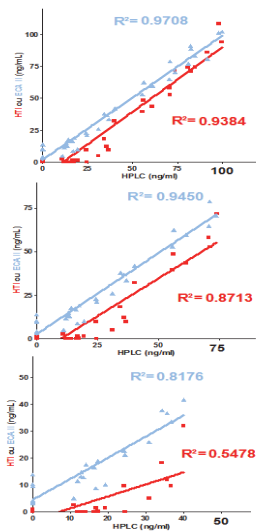


Diagramme des différences HTI/ECA II versus HPLC



- L'analyse du diagramme des différences montre une **variabilité aléatoire** estimée par l'intervalle de prédiction à 95% plus importante avec le test **ECA II**.
- Le test **HTI** présente une **erreur systématique** avec une pente de la droite de régression linéaire significativement différente de zéro (0,08 ; IC à 95% [0,06 ; 0,11] ; $p < 0,001$) ce qui n'est pas le cas avec le dosage ECA II (0,03 ; IC à 95% [-0,01 ; 0,07] ; $p = 0,08$).

Stabilité de la concordance du dosage ECA II par rapport au dosage HTI pour des concentrations plasmatiques faibles (mesurée par le R²)



Pour les **concentrations faibles**, le test **ECA II** montre une **concordance stable** avec le dosage de référence HPLC/MS, qui reste notamment élevée pour les concentrations <50 ng/mL ($R^2=0,82$), ce qui n'est pas le cas avec le test **HTI** ($R^2=0,55$).

Conclusion

Cette étude expérimentale basée sur une population représentative de patients hospitalisés traités par dabigatran, montre une **bonne corrélation des dosages fonctionnels d'utilisation rapide par rapport à la technique de référence rarement adaptée au cadre de l'urgence** (geste invasif ou hémorragie). Cette étude **confirme** les résultats d'études précédentes (Douxflis 2015 *Thromb Haemost* ; Freyburger 2015 *ISTH*) de façon **multicentrique**. **Pour les valeurs basses**, spécialement <50 ng/mL, dont on rappelle l'intérêt pour anticiper le risque hémorragique avant geste invasif, on note une performance meilleure du test ECA II, et donc la probable nécessité d'une adaptation du test HTI (HTI LOW, Douxflis 2015 *Thromb Haemost*).