

Mesure simple de l'activité anti-Xa héparine dans l'estimation de la concentration des DOACS avant un acte invasif

RIAHI Nada, DEMULDER Anne, ROZEN Laurence
Laboratoire d'hématologie, LHUB-ULB, Université Libre de Bruxelles

Plan

Introduction

But de l'étude

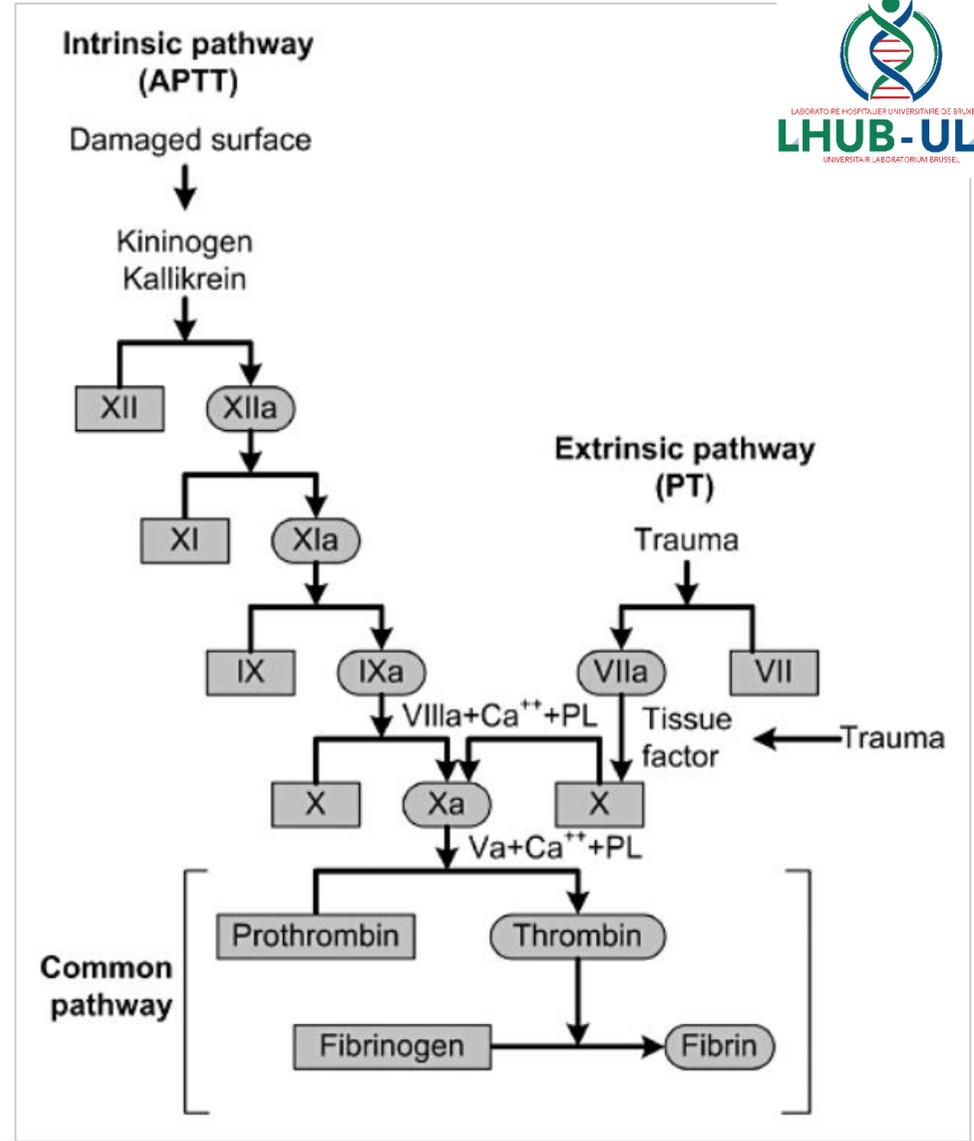
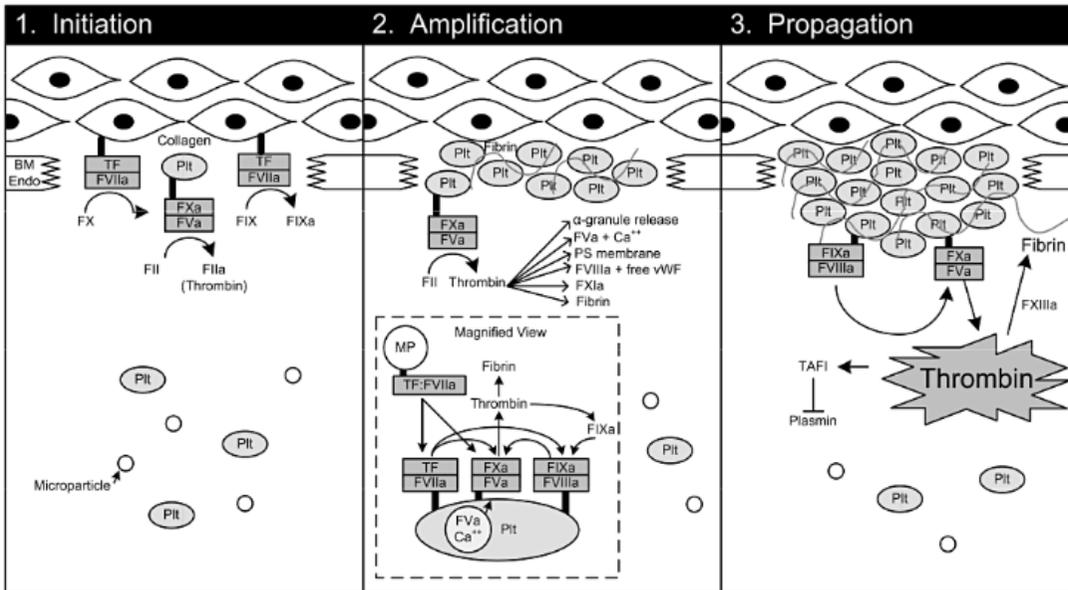
Matériel et méthodes

Résultats

Conclusion et perspectives

Rappel « coagulation » :

- “ cascade d’activation enzymatique des facteurs de coagulation
- “ Voie **intrinsèque**, voie **extrinsèque** et la **voie commune**
- “ 3 phases:
 - Initiation
 - Amplification
 - propagation



REBECCA L C ADAMS and ROBERT J BIRD, NEPHROLOGY2009;14, 462–470.
doi:10.1111/j.1440-1797.2009.01128.x

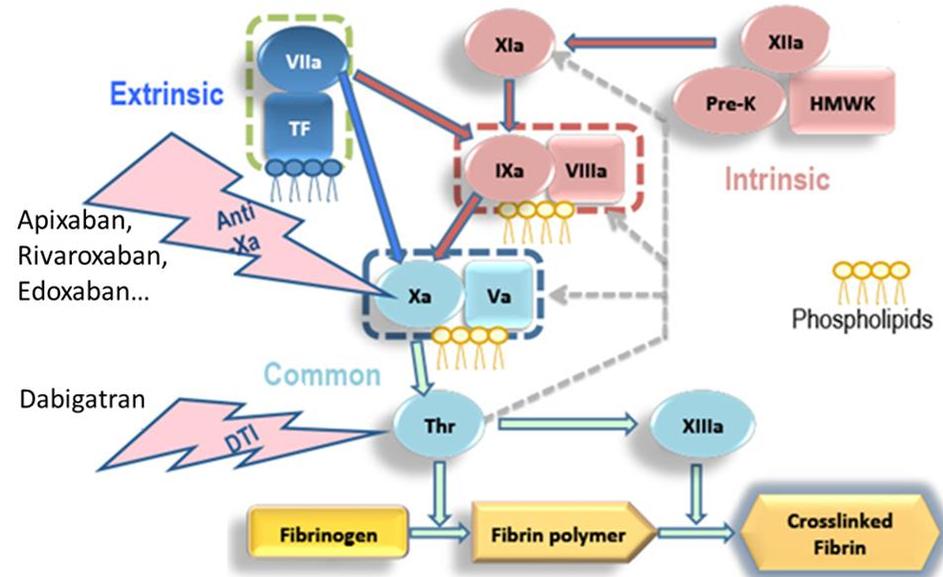
DOACs



Direct Oral Anti Coagulants

Action inhibitrice directe et réversible :

- du facteur Xa (Apixaban , Rivaroxaban, Edoxaban)
- du facteur IIa (Dabigatran).



- ” Biodisponibilité stable et large fenêtre thérapeutique
- ” Pas de nécessité d’un monitoring régulier
- ” Pas d’interaction alimentaire
- ” Peu d’interactions médicamenteuses
- ” Voie orale

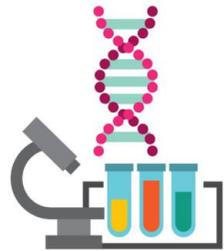
DOACs



Principales indications

- La fibrillation auriculaire non valvulaire
- Traitement aigu et prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde
- Traitement aigu et prévention secondaire de l'embolie pulmonaire
- Post-opératoire ou en situation médicale aiguë (sauf edoxaban)

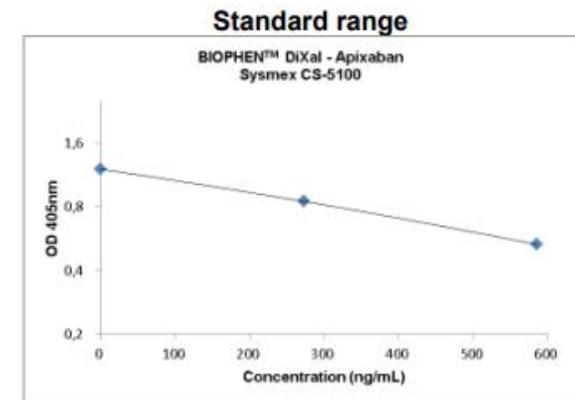
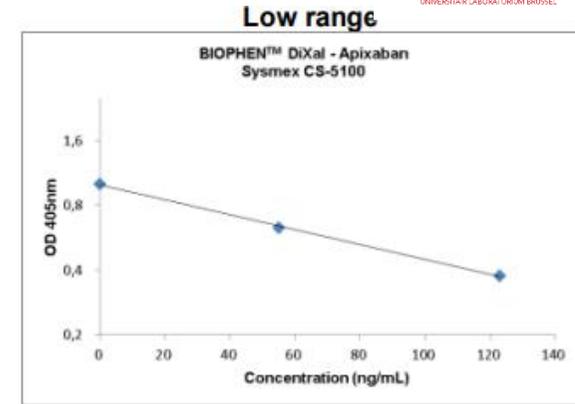
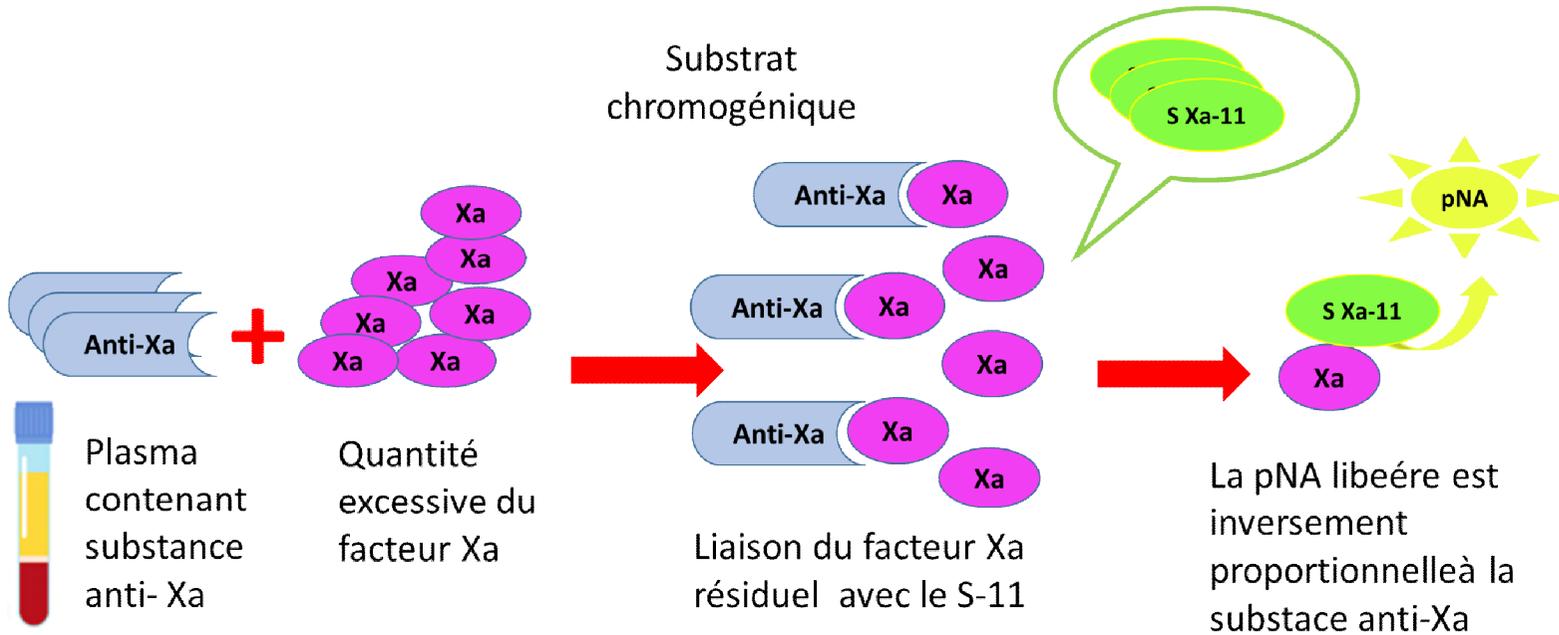




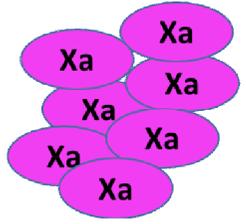
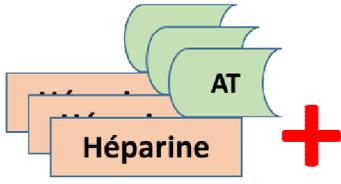
Dosage spécifique des DOACs

- ✓ Pas de routine: uniquement dans des situations particulières:
 - Si insuffisance rénale , ou insuffisance hépatique
 - Si suspicion de surdosage
 - Acte invasive urgent
- ✓ Dosage chromogénique
- ✓ Calibrateur spécifique pour chaque DOAC et pour chaque niveau des DOAC:
 - Rang low : 0 à 100 ng/mL pour Rivaroxaban et 0 à 120 ng/mL pour Apixaban/Edoxaban.
 - Rang High: >100 ng/mL pour Rivaroxaban et >120 ng/mL pour Apixaban/Edoxaban.

Principe du test



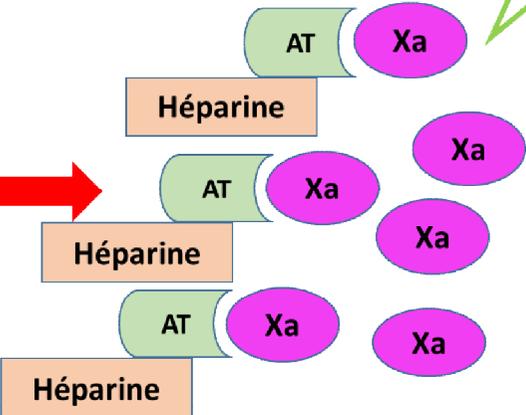
Dosage de l'anti- Xa Héparine



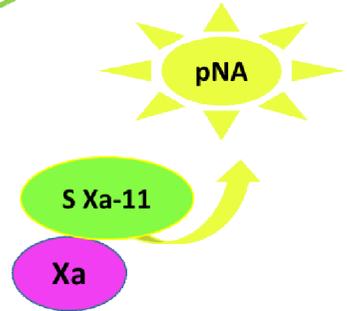
Dans le sang, l'héparine se lie à AT



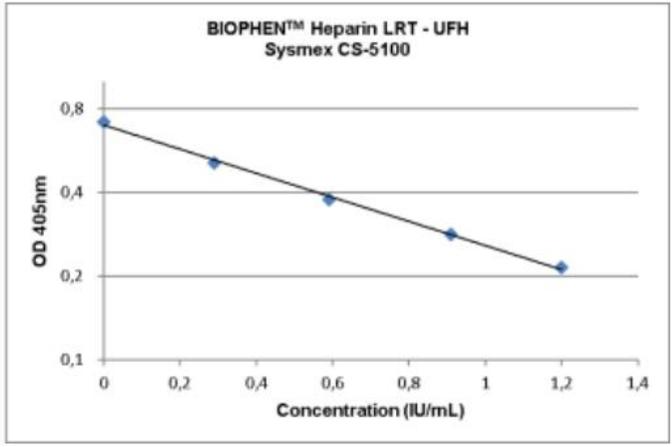
Quantité excessive du facteur Xa



Liaison du facteur Xa résiduel avec le S-11



La pNA libérée est inversement proportionnelle à la substance anti-Xa





Intervention invasive ou
thrombolyse



But de l'étude:

Evaluation de concentration plasmatique des DOAC
au moyen de tests spécifiques



Tests spécifiques chers et pas encore en routine et dans tous les laboratoires



Utilisation d'un test de routine pour estimer l'imprégnation des
patients par l'Apixaban et Rivaroxaban en situation d'urgence.

Dosage de l'activité anti-Xa
(héparine)



- “ Remplacer un test fastidieux par un test plus rapide et de routine.
- “ Seuil de sécurité rapide aux cliniciens en situation d'urgence

Matériel :

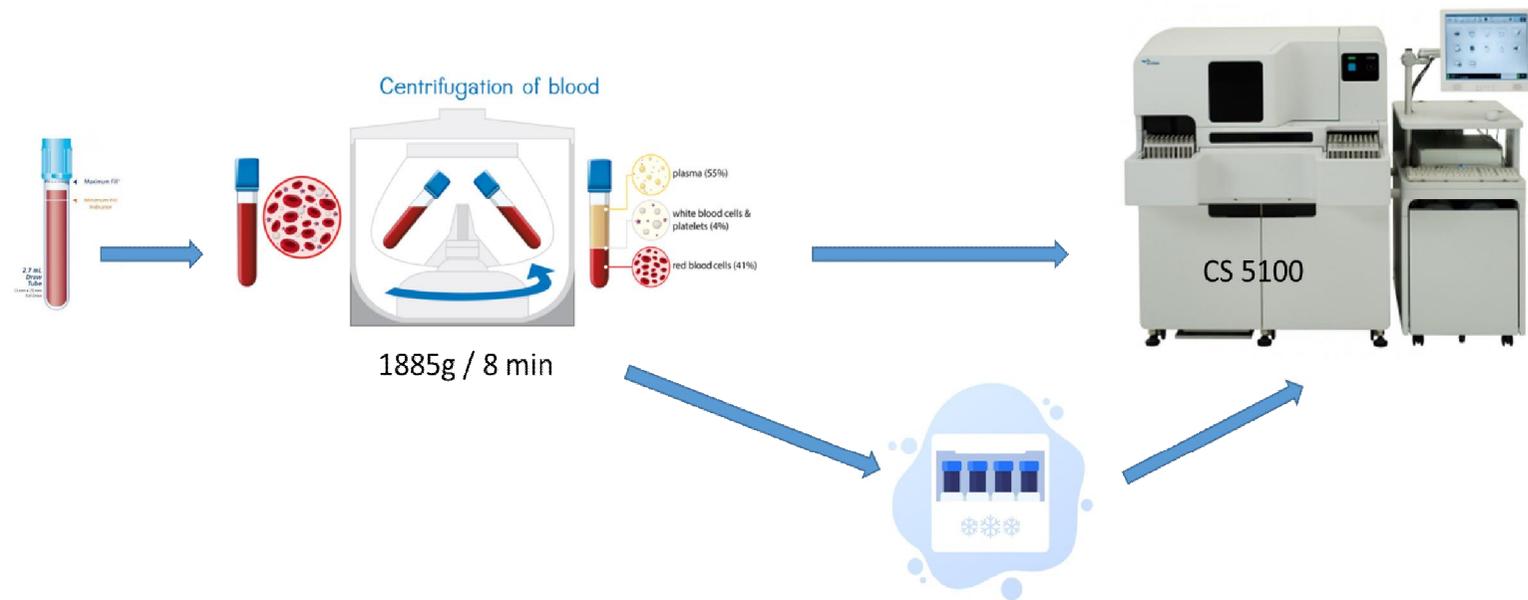
Etude en deux parties: rétrospective et prospective

De Janvier 2021 à juillet 2022

200 dosages d'Apixaban et de Rivaroxaban.

Échantillons plasmas centrifugés et analysés sur notre automate Sysmex CS5100.

Délai de traitement <4h.



Matériel:

Dosage	Réactifs	calibrateurs	contrôles	Processus
Activité anti-Xa l'héparine	BIOPHEN™ Heparin LRT	BIOPHEN™ Heparin Calibrator	BIOPHEN™ LMWH Control	20 µL échan. (dilué 1/3) + 100 µl R1 + 100 µL R2
Apixaban	BIOPHEN™ Heparin LRT	BIOPHEN™ Apixaban Calibrator	BIOPHEN™ Apixaban Control	16 µL échan. (dilué 1/20) + 100 µl R1 + 100 µL R2
Apixaban low	BIOPHEN™ Heparin LRT	BIOPHEN™ Apixaban low Calibrator	BIOPHEN™ Apixaban low Control	20 µL échan. (dilué 1/3) + 100 µl R1 + 100 µL R2
Rivaroxaban	BIOPHEN™ Heparin LRT	BIOPHEN™ Rivaroxaban Calibrator	BIOPHEN™ Rivaroxaban Control	6 µL échan. (diluté 1/10) + 100 µl R1 + 100 µL R2
Rivaroxaban low	BIOPHEN™ Heparin LRT	BIOPHEN™ Rivaroxaban low Calibrator	BIOPHEN™ Rivaroxaban low Control	12 µL plasma (dilué 1/5) + 100 µl R1 + 100 µL R2

R1 : substrat Sxa-11 préincubé à 37°C

R2 : facteur Xa préincubé à 37°C

Méthodes:

Rétrospective

**Cohorte de
dérivation :**

**144
échantillons**

- ✓ Collecte des valeurs de DO correspondantes aux concentrations des DOACs en utilisant les courbes spécifiques Apixaban et Rivaroxaban.
- ✓ Extraction de la valeur de l'anti-Xa héparine correspondante en utilisant la courbe héparine.
- ✓ Corrélation entre les concentrations des DOAC et les valeurs de l'activité anti-Xa héparine correspondantes
- ✓ Calcul un facteur de conversion de la concentration des DOACs ng/ml en UI/ml

Rétrospective: Cohorte de dérivation

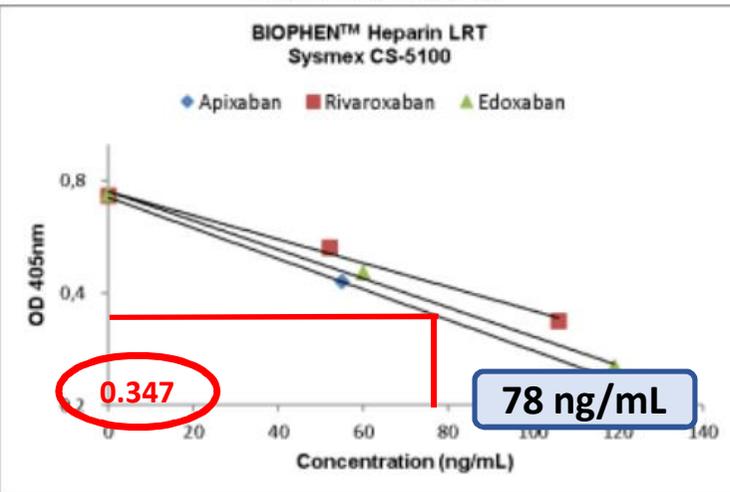
EXEMPLE:

DOAC 78ng/mL \longrightarrow Activité anti-Xa héparine 0.8 UI/mL

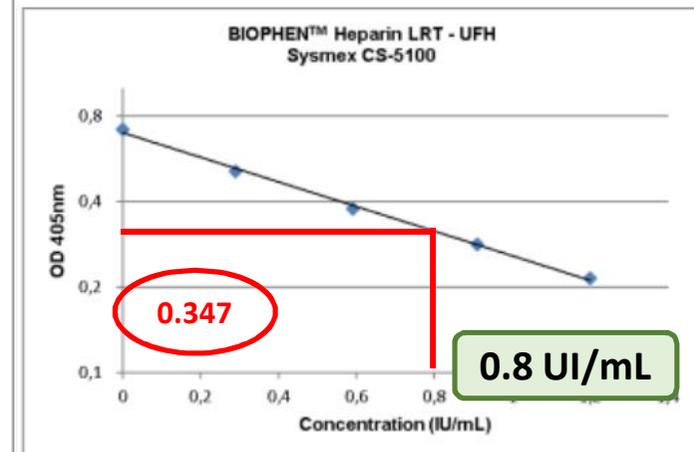
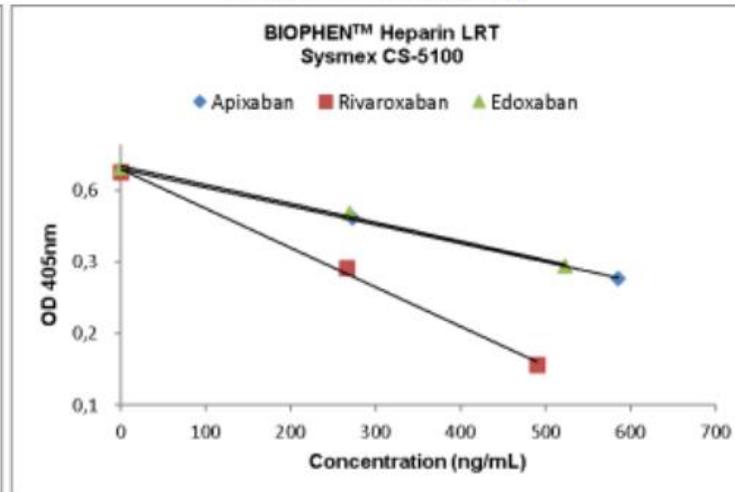
Facteur de conversion individuel : $\frac{78}{0,80} = 97,5$

Facteur de conversion moyen pour chaque DOAC.

Gamme Basse



Gamme Standard



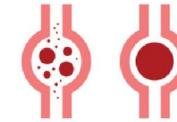
Détermination des valeurs de l'activité anti-Xa héparine de certaines valeurs seuils :



< 30 ng/mL

seuil de sécurité

hémostatique (1)



< 50 ng/mL

thrombolyse intraveineuse

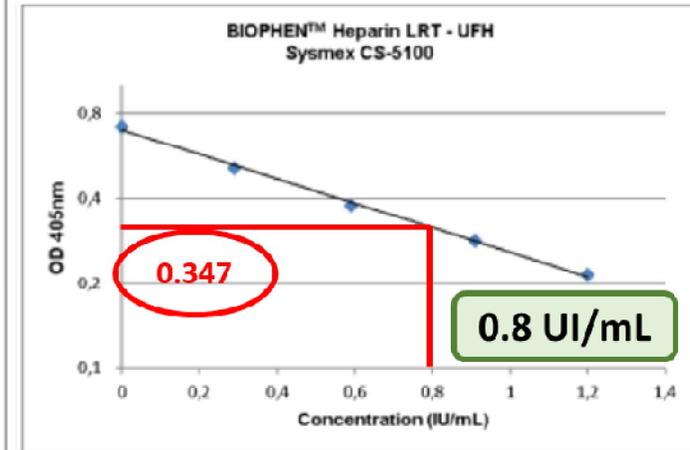
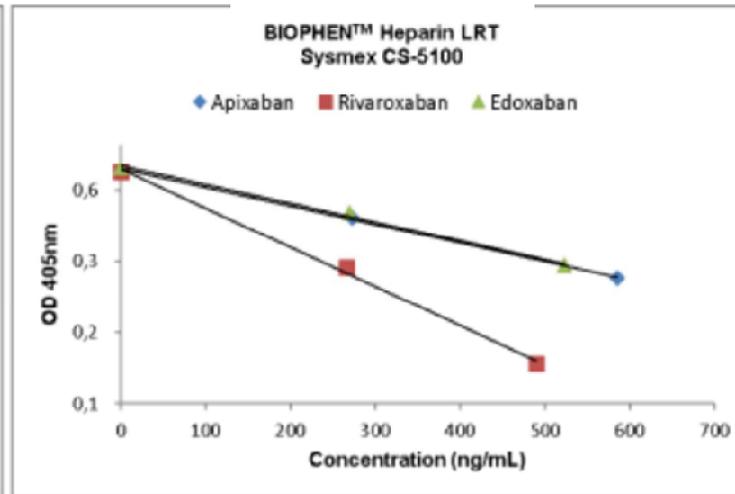
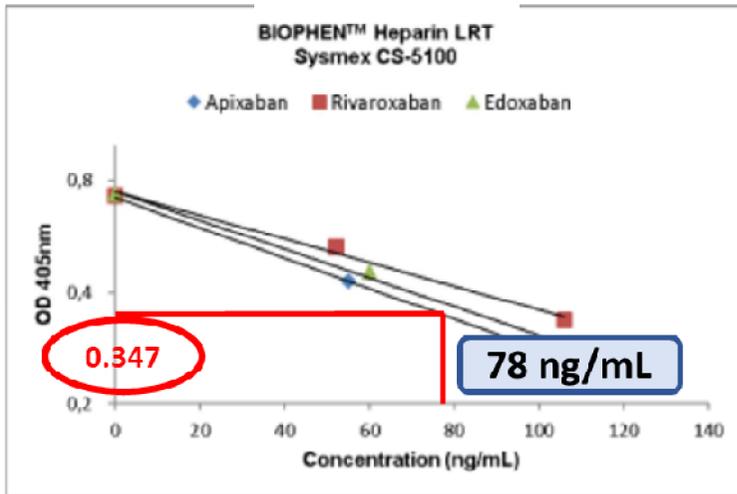
TIV possible (2)

Détermination cut-off de l'activité anti-Xa correspondants aux seuils critiques permettant une intervention invasive (30ng/ml) et la thrombolyse (50 ng/ml) en utilisant courbes ROC.

(1): Spahn DR, Beer JH, Borgeat A, et al. NOACs in Anesthesiology. *Transfus Med Hemother*. 2019;46(4):282-293. doi:10.1159/000491400

(2): J. Steffel, R. Collins, M. Antz, P. Cornu, L. Desteghe, K. Georg Haeusler, J. Oldgren, H. Reinecke, V. Roldan-Schilling, N. Rowell, P. Sinnaeve, T. Vanassche, T. Potpara, A John Camm, H. Heidbüchel, External reviewers, 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, *EP Europace*, Volume 23, Issue 10, October 2021, Pages 1612–1676, <https://doi-org.eres.qnl.qa/10.1093/europace/euab065>

For example



DOAC concentration: 78ng/mL

Corresponding Anti-Xa activity : 0,8 UI/ml

Conversion factor: $\frac{78}{0,80} = 97,5$

Calculation of the mean conversion factor

Partie prospective

Cohorte de validation:

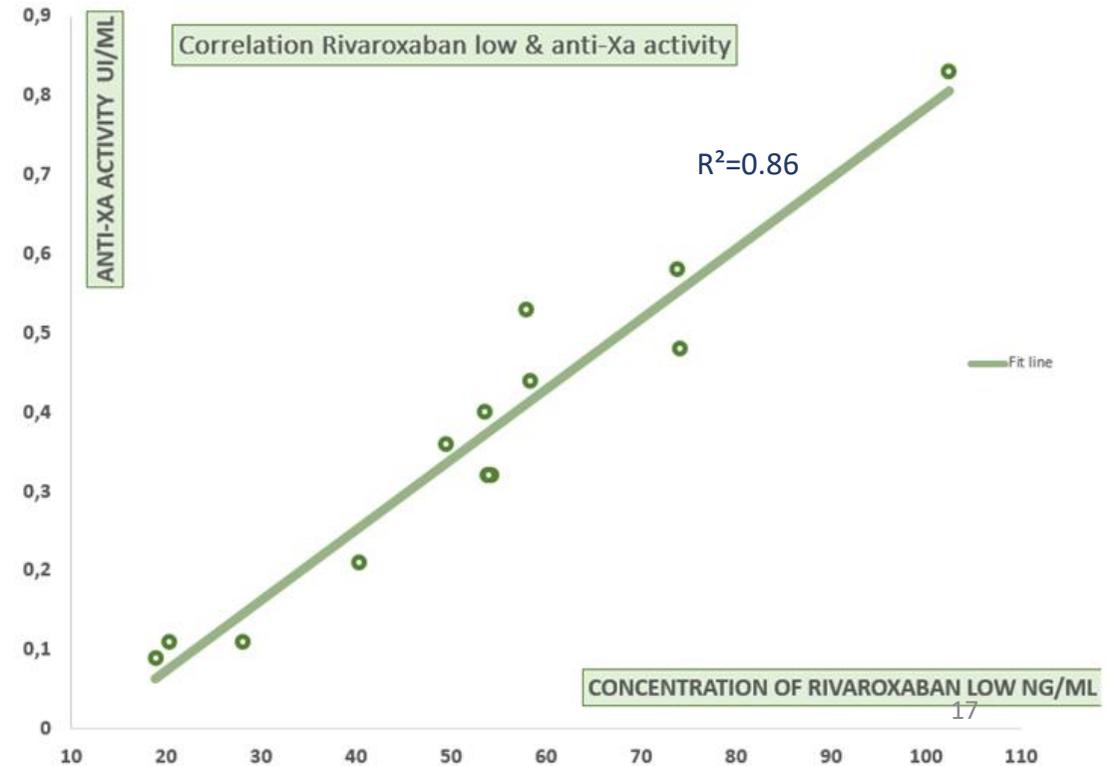
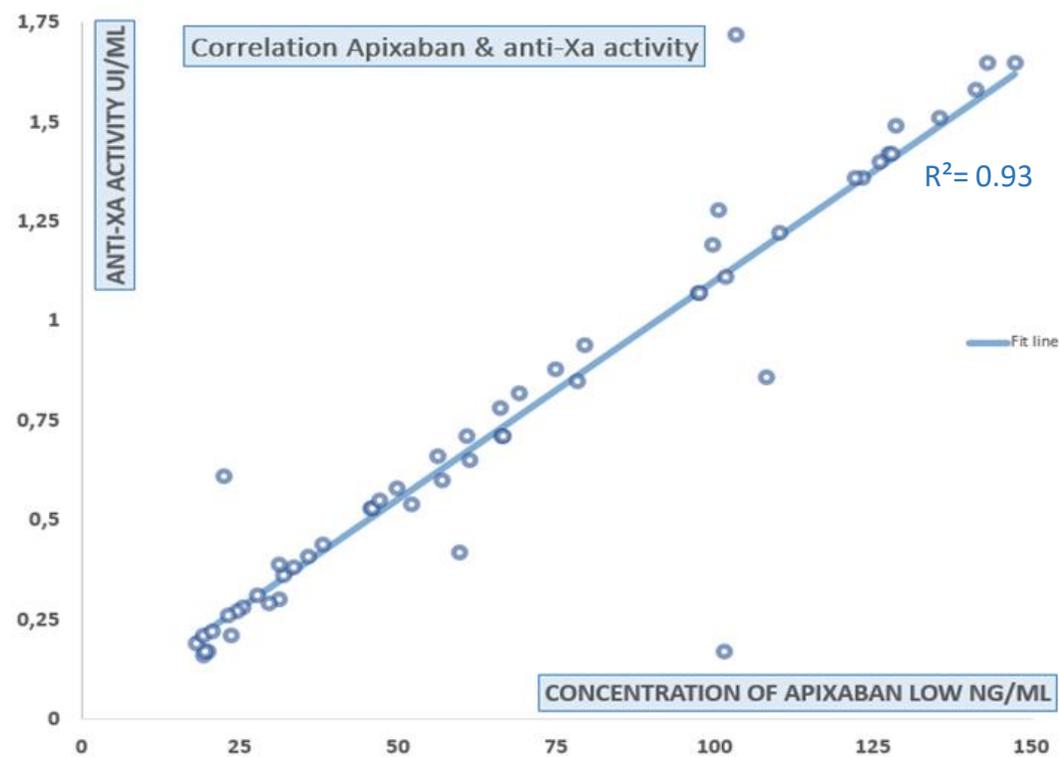
56
échantillons
(low DOACs)

- ✓ Pour tout échantillon reçu: détermination :
 - Concentration des DOACs en ng/ml
 - Activité anti-Xa héparine en UI/ml
- ✓ Validation des cutoffs déterminés de l'activité anti-Xa héparine.
- ✓ Calcul de la concentration des DOACs en utilisant les facteurs de conversions déterminés
- ✓ Comparaison des valeurs mesurés et calculées des DOAC.

Résultats

Partie rétrospective

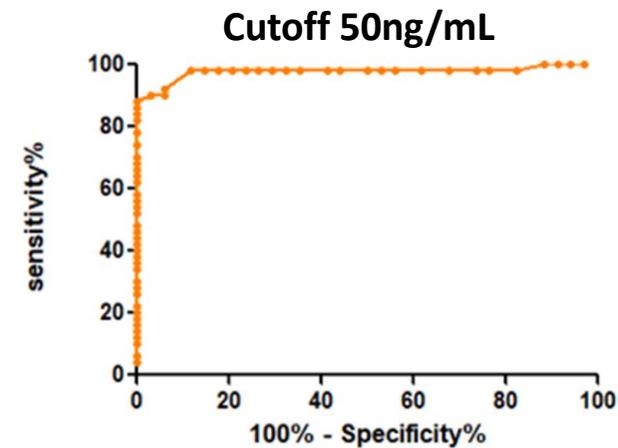
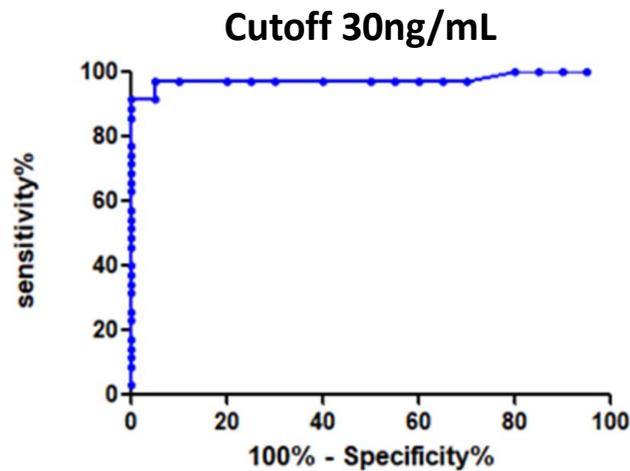
- Forte corrélation : DOAC/ activité anti-Xa héparine
- Facteurs de conversion : **91,5** (Apixaban low)
97 (Rivaroxaban low)



Résultats

Rétrospective part

Détermination des cut-offs pour acte chirurgical : 0.3 UI/ml et pour la thrombolyse 0.51 UI/mL.



Seuil de l'APIX et RIVA	ASC roc	Sensibilité	Spécificité	Cutoff anti-Xa
30	0.97	97%	95%	> 0.3
50	0.97	98%	88.24%	> 0.51

Validation cutoffs activité anti-Xa pour les seuils critiques:

Cutoff	PPV	NPV	SE	SP
0,51 UI/MI	87%	83%	96%	83%
0,30 UI/MI	95%	100%	100%	86%

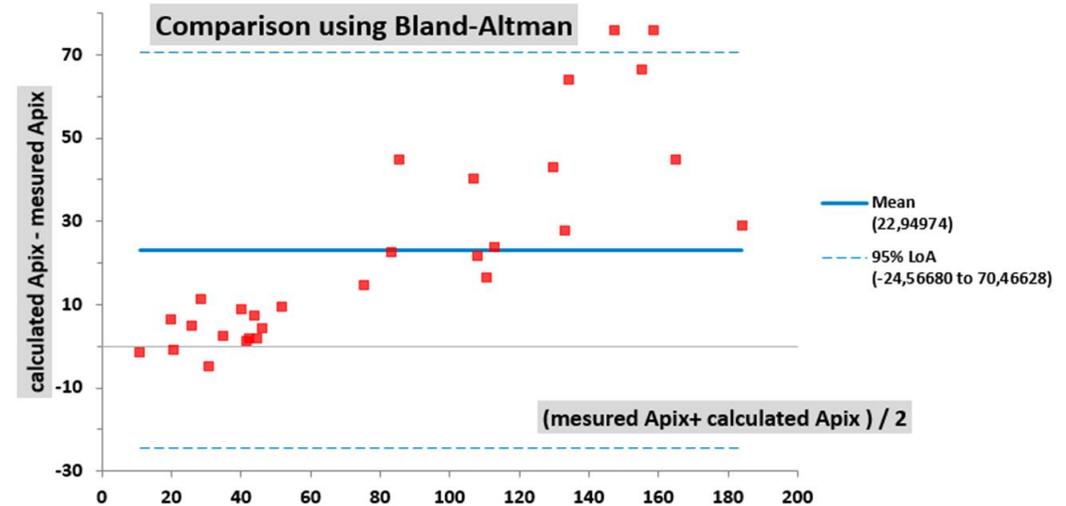
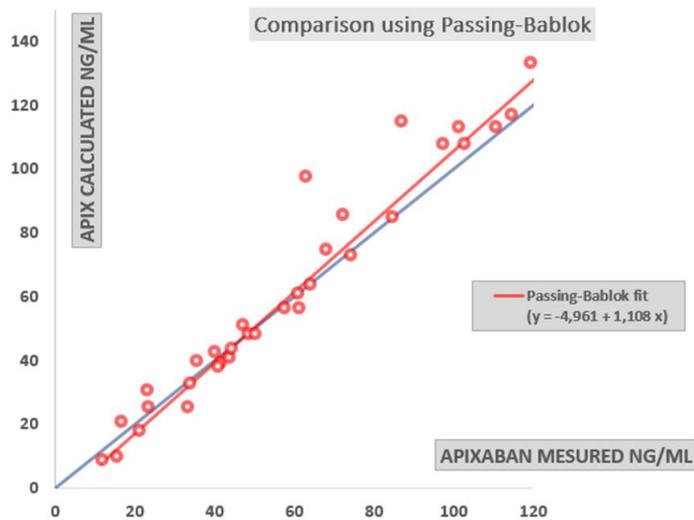
Implications cliniques

- Tous les patients < 0.3 UI/mL :
Décision d'intervention invasive sans risque
- Tous les patients > 0.3 UI/mL
Décision d'écarter une intervention invasive : **5%** Décision d'écarter une intervention chirurgicale à tort.
- Tous les patients < 0.51 UI/mL: **17 %** Décision de maintenir une thrombolyse à tort
- Tous les patients > 0.51 UI/mL : **13 %** Décision d'écarter une thrombolyse à tort

Partie prospective

Résultats

Apixaban

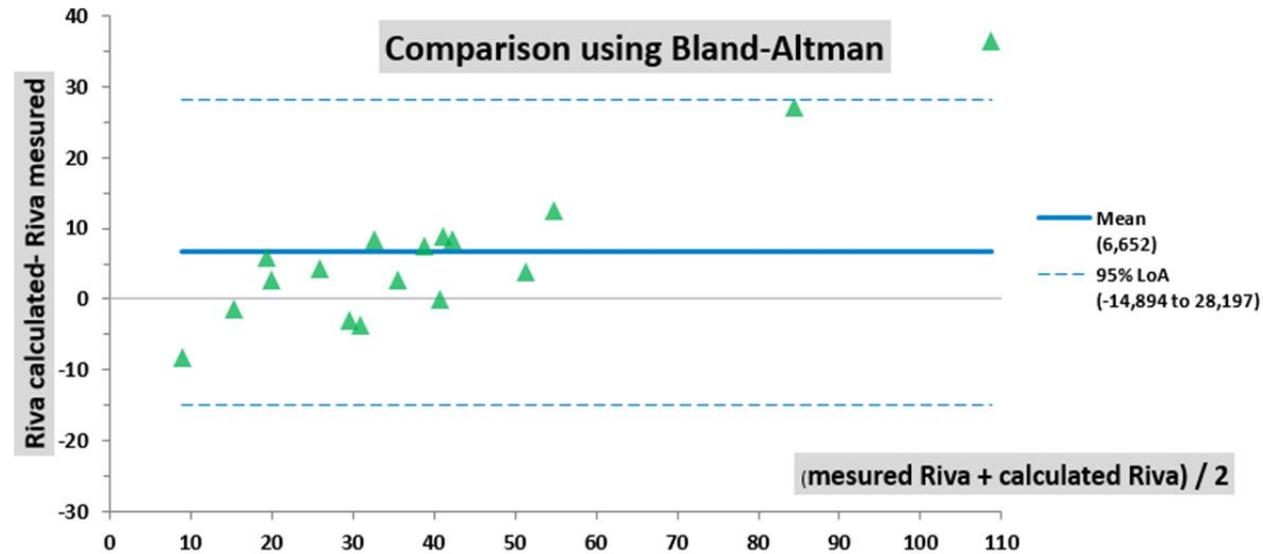
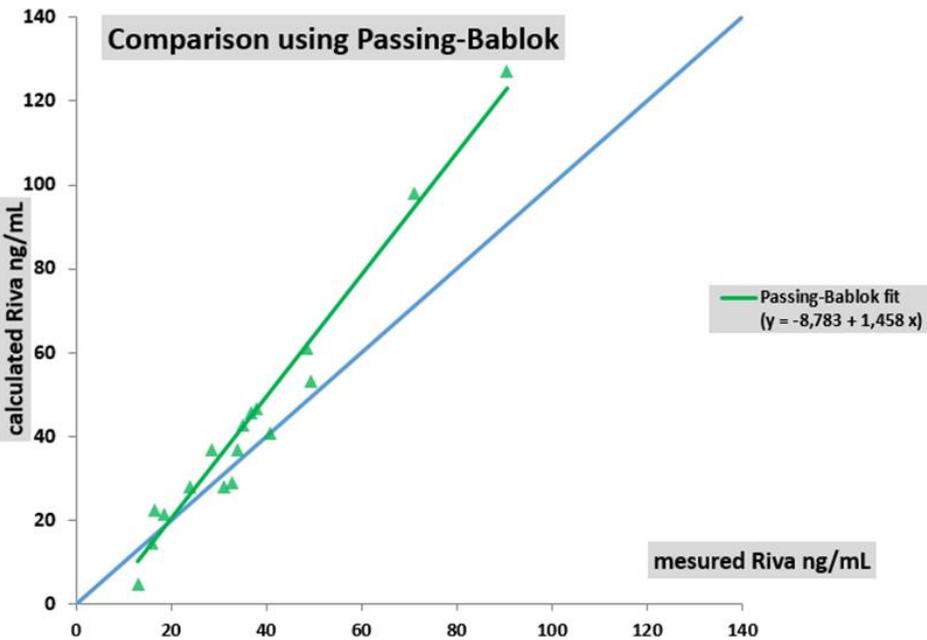


Apixaban : Bonne corrélation entre les valeurs mesurées et calculées (surtout autour des cutoffs <50 ng/mL).

Partie prospective

Résultats

Rivaroxaban



Rivaroxaban: corrélation moins évidente.
Limitation: échantillon réduit.

Conclusion et perspectives

- La détermination des valeurs du DOAC dans certaines situations d'urgence est d'une importance extrême pour une prise en charge adéquate des patients.
- L'utilisation de l'activité anti-Xa héparine pour estimer les concentrations des DOACs présenterait un grand intérêt dans les situations d'urgence.
- Apixaban low: résultats préliminaires encourageants.
- Apixaban high / Rivaroxaban: Besoin d'étendre l'étude à une population plus large.
- Important: la différence des réactifs et des automates impliquent une validation de l'activité anti-Xa héparine et des cutoffs propre à chaque laboratoire (résultats non transposables).



Merci pour votre attention!