

# Etude de la stabilité des contrôles internes de qualité STA -apixaban control et STA -rivaroxaban control à 2-8°C



J. Catillion, C. Florin, S. Janquin, L. Marin, O. Raulin

Laboratoire de biologie médicale, Centre Hospitalier de Compiègne-Noyon

## INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont de plus en plus utilisés en France en traitement anticoagulant de 1ère intention. Ils comprennent les anticoagulants anti-Xa directs (apixaban et rivaroxaban) et anti-II direct (dabigatran). Ces traitements ne requièrent pas de suivi biologique, excepté lors de situations d'urgence (saignement menaçant le pronostic vital, alerte thrombolyse en neurologie) et en pré-opératoire d'intervention non programmée. Dans ce cas, une mesure de l'activité anti-Xa et anti-IIa est réalisée afin d'évaluer l'activité anticoagulante des AOD. Ces dernières années, ces techniques étaient plutôt réalisées par les centres à forte activité, mais désormais, de nombreux centres hospitaliers et laboratoires de ville effectuent ces analyses, notamment la mesure de l'activité anti-Xa. Même si le réactif anti-Xa utilisé pour le dosage des AOD est identique à celui utilisé pour l'activité anti-Xa héparine, l'utilisation de calibrant et de contrôles internes de qualité (CIQ) dédiés impacte le budget des laboratoires. Nous avons évalué au sein de notre laboratoire, la stabilité prolongée des CIQ apixaban et rivaroxaban au-delà des stabilités revendiquées (7 jours à 2-8°C) afin de tenter de limiter le budget lié aux dosages des AOD. Nous n'avons pas étudié la stabilité des CIQ du dabigatran faute de dosage dans notre laboratoire.

## MATERIELS & METHODES

Les dosages ont été effectués sur l'automate STA-R Max, Stago. Le réactif utilisé pour le dosage de l'apixaban et du rivaroxaban était le STA-Liquid anti-Xa, Stago (conservé à bord de l'automate durant 1 à 3 jours), associé aux calibrants et CIQ dédiés (STA-apixaban/rivaroxaban calibrator et STA-apixaban/rivaroxaban control). Nous avons utilisé les mêmes lots de CIQ et de réactif tout au long de l'étude.

Les mesures d'activité anti-Xa de chaque CIQ ont été réalisées en triplicate avec le STA-Liquid anti-Xa, 3 fois par semaine, pendant 10 semaines. Au premier jour de l'étude, pour chaque niveau de CIQ, huit flacons ont été reconstitués et poolés dans un seul flacon. Durant toute l'étude, chaque flacon a été conservé à 2-8°C et stabilisé à température ambiante avant chaque dosage puis remis immédiatement 2-8°C après le dosage. Pour chaque niveau de CIQ, la valeur cible et les bornes acceptables ont été déterminées à J0 à partir de la moyenne des triplicates  $\pm 2$  écarts-types. Nous avons utilisé les écarts-types de précision intra-laboratoire de la notice du fournisseur pour chaque niveau. A chaque temps, la moyenne de chaque triplicate a été comparée à la valeur cible du niveau considéré. Les diagrammes de Levey-Jenning ont été établis afin d'observer l'impact de la conservation des CIQ à 2-8°C sur la période.

## RESULTATS

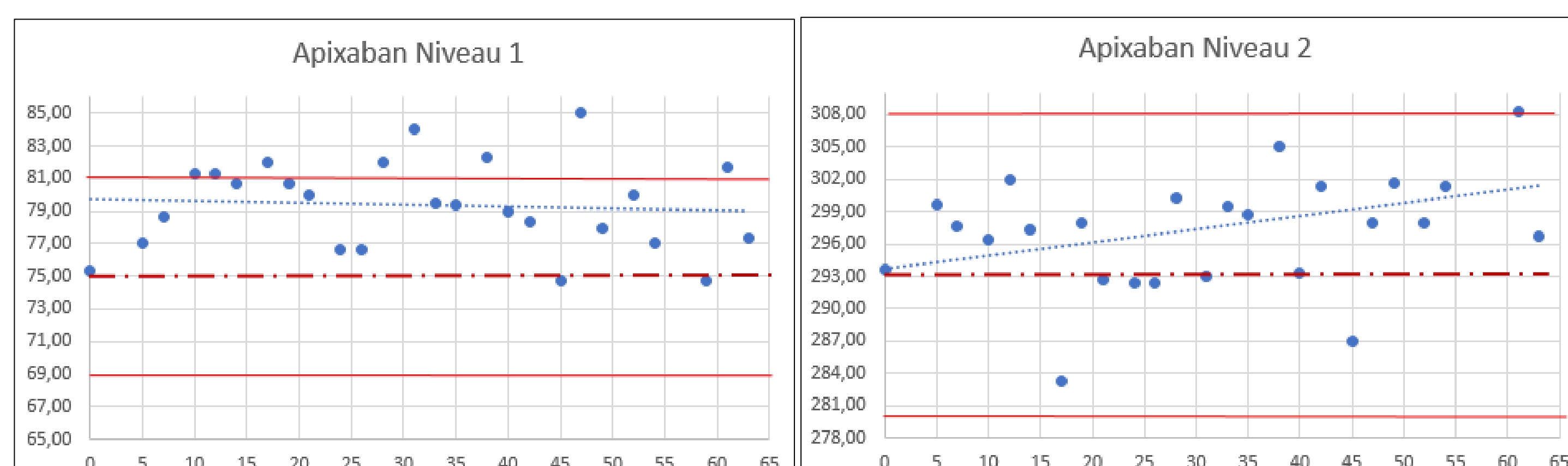
Valeurs cibles recalculées et bornes acceptables déterminées selon les données de précision du fournisseur pour chaque niveau de CIQ

STA-Apixaban control	Précision intra-laboratoire		
Niveau de CIQ	Valeur cible J0 (ng/mL)	Ecart-type limite	Bornes acceptables (ng/mL)
Niveau 1	75	3	69 – 81
Niveau 2	294	7	280 - 308

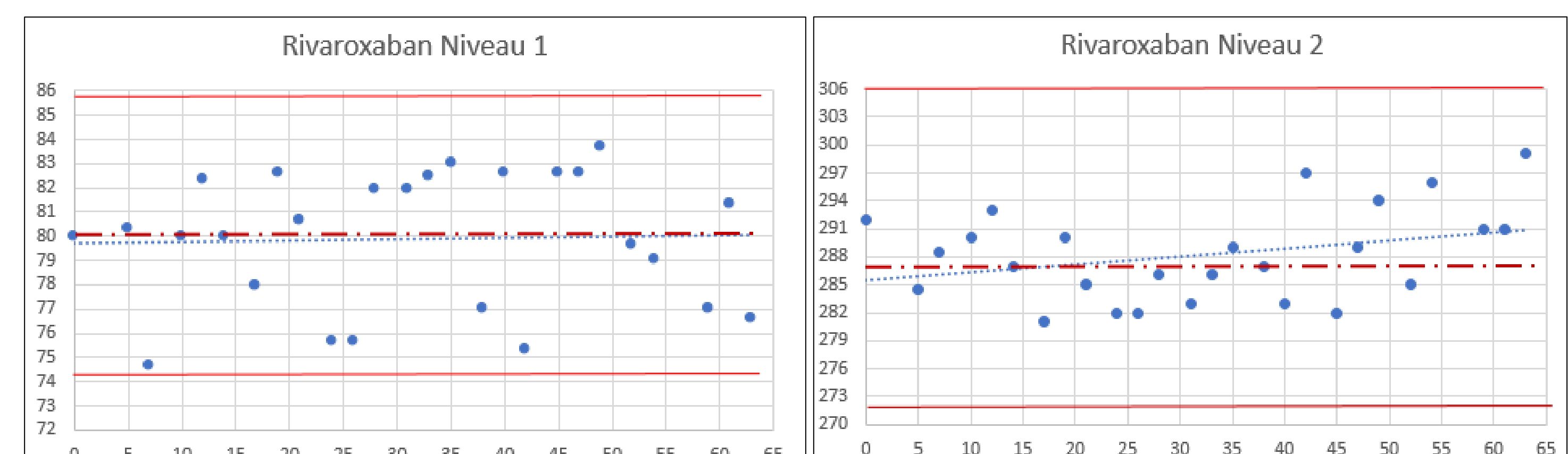
STA-Rivaroxaban control	Précision intra-laboratoire		
Niveau de CIQ	Valeur cible J0 (ng/mL)	Ecart-type limite	Bornes acceptables (ng/mL)
Niveau 1	80	2.9	74,2 – 85,8
Niveau 2	289	8.5	272 - 306

Evolution des CIQ conservés à 2-8°C au cours du temps (en ng/mL)

STA-Apixaban Control



STA-Rivaroxaban Control



En rouge: bornes acceptables recalculées à  $\pm 2$  écart-types. En rouge pointillé: moyenne à J0. En bleu: courbe de tendance.  
En abscisse: jour, En ordonnée: moyenne des triplicates en ng/mL

**Niveau 1 :** courbe de tendance plate sur la période analysée mais valeurs du CIQ apixaban supérieures à 2 écart-types (ET) à partir de J10 (dernier temps conforme à J7).

**Niveau 2 :** courbe de tendance en hausse et forte fluctuation des valeurs autour de la moyenne avec une valeur ponctuelle en limite basse de la zone acceptable à J17 (moyenne du triplicate à 283 ng/mL).

**Niveau 1 :** courbe de tendance plate et ensemble des valeurs comprises dans les limites acceptables avec un ET calculé de 2,65

**Niveau 2 :** courbe de tendance en hausse et 2 populations observées selon l'ET (entre J0-J38, ET= 3,17 et moyenne= 286 ng/L ; à partir de J40, ET= 5,84 et moyenne = 291 ng/mL).

## CONCLUSION

En prenant en compte la stabilité la plus restrictive aux 2 niveaux de CIQ, cette étude montre une stabilité du STA-apixaban à 7 jours et du STA-rivaroxaban à 30 jours à 2-8°C (J38 ramené à J30 pour des raisons de praticité). La limite majeure de ce travail est l'utilisation des bornes acceptables des notices fournisseur pour les 2 CIQ, et non pas des bornes du laboratoire. Un reciblage des limites acceptables auraient peut-être permis d'étendre les stabilités des STA-apixaban/rivaroxaban control à 2-8°C.

Nous n'avons pas démontré une stabilité plus importante pour le STA-apixaban control que celle du fournisseur. Cependant nous avons montré une stabilité étendue du STA-rivaroxaban control à 30 jours, ce qui profitera tout de même à l'économie du laboratoire.