

# Avantage du dosage de la concentration plasmatique de l'apixaban par rapport au TCA ou au TP

Dr Evelyne BOURGERETTE\*, Emilie DUCHE\*, Florent GOSSET\*, Dr Jacques BALLOUT\*

\* Laboratoire de Biologie Médicale, Centre Hospitalier de l'Agglomération de Nevers (C.H.A.N.) \* Service de Cardiologie, C.H.A.N.

## Introduction

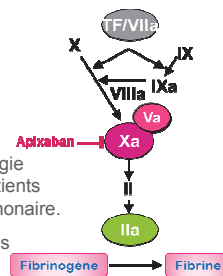
L'apixaban ou Eliquis®, commercialisé par le laboratoire Bristol-Myers Squibb en partenariat avec Pfizer, est un Anticoagulant Oral Direct (AOD), inhibiteur oral puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa. Sa biodisponibilité est bonne, de l'ordre de 66 %, et son élimination majoritairement extra-rénale (75 %). Sa concentration plasmatique est maximale 2 heures après la prise et sa demi-vie est de l'ordre de 8 à 15 heures chez le sujet sain. Il n'existe pas d'antidote à ce jour pour ce médicament.

L'apixaban est indiqué en prophylaxie primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique programmée pour prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou, dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire et, depuis peu, dans le traitement de la Thrombose Veineuse Profonde ou de l'Embolie Pulmonaire.

Bien que non recommandé pour le suivi de routine, le dosage de la concentration plasmatique de cette molécule présente un intérêt indéniable dans différentes circonstances : population à risque, afin d'évaluer les cas de sur- et sous-dosages, contrôle de l'observance, chirurgie / thrombolyse en situation clinique critique.

Au sein du Laboratoire de Biologie Médicale du Centre Hospitalier de l'Agglomération de Nevers, nous avons eu la possibilité d'évaluer le nouveau kit de dosage de l'apixaban de la société Stago, réalisable sur STA-R®, à l'aide du réactif STA®-Liquid Anti-Xa, sur calibration dédiée et contrôles spécifiques de l'apixaban.

Cette étude vise à **évaluer les performances du réactif et l'intérêt du dosage spécifique de la molécule**, peu répandu au sein des laboratoires polyvalents, en confrontant les résultats à ceux des tests globaux de coagulation, largement disponibles, que sont le Taux de Prothrombine (TP) et le Temps de Céphaline + Activateur (TCA).



## Matériels & Méthodes

Cette étude a été réalisée sur 23 échantillons issus de patients reflétant le flux réel dans un hôpital général: 5 femmes, 18 hommes, âge moyen 71,3 ans, traités par apixaban sur une indication de cardiologie à la posologie de 2,5mg\*2 pour 10 patients, 5mg\*2 pour 12 patients, indéterminée pour 1 patient.

Les prélèvements ont été réalisés entre 30 minutes et 12h50 après la dernière prise, sur citrate trisodique 3.2 % 0,105 M (1 vol. de citrate / 9 vol. de sang). Les échantillons sanguins sont centrifugés dans l'heure à 2250g, 15 minutes à 20°C.

Le dosage d'apixaban est effectué avec le réactif STA®-Liquid Anti-Xa (réf 00322), la calibration est réalisée avec le STA®-Apixaban Calibrator (réf 01075) et validée par le passage en duplicats des contrôles STA®-Apixaban Control (2 niveaux réf 01074).

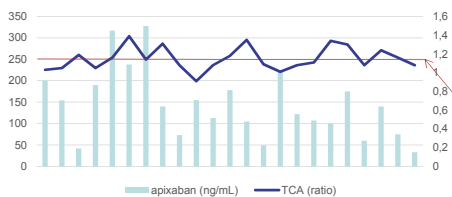
TP et TCA sont réalisés avec les réactifs de routine du Laboratoire : STA®-Néoplastine® Cl (réf 00666) et STA®-PPT A (réf 00595) respectivement. Les résultats sont validés par le passage du STA®-Routine QC (2 niveaux).

L'ensemble des dosages s'effectue sur STA-R Evolution®.

## Résultats

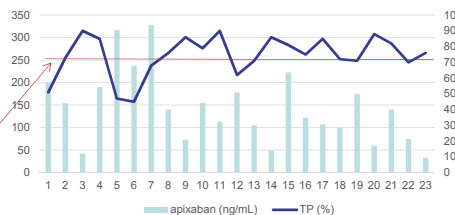
Les 23 patients présentent des taux d'apixaban compris entre 33 et 328 ng/mL.

### apixaban versus TCA

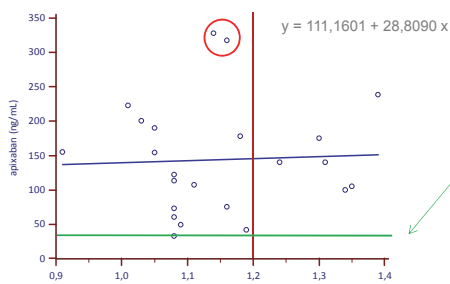


Valeurs de référence proposées :  
TCA ratio valeur haute : 1,2  
TP valeur basse : 70%

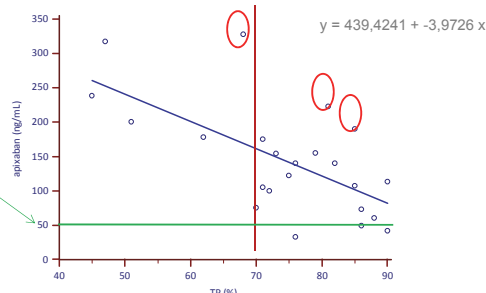
### apixaban versus TP



Analyse de la régression et de la variance



Analyse de la régression et de la variance



**Extrapolation pour apixaban des Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) - mars 2013 Gestes invasifs urgents sous AOD**

Seuil Hémostatique proposé 30 ng/mL

Echantillonnage	23
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>	0,001960
Residual standard deviation	81,9826
F ratio	0,041235
Significant level	P = 0,841*

\* p non significatif

Echantillonnage	23
Coefficient of determination R <sup>2</sup>	0,4130
Residual standard deviation	62,8737
F ratio	14,7748
Significant level	P = 0,001*

On observe une grande dispersion des valeurs de TCA et de TP comparativement au taux d'apixaban.

Logiquement pour un produit anti-Xa, le TP est mieux corrélé au dosage. Toutefois, on observe des taux d'apixaban variant de 75 à 328 ng/mL pour un TP >70 +/- 2 %.

Concernant le TCA, on observe ici des taux d'apixaban variant de 41,93 à 317 ng/mL pour un TCA < 1,2 +/- 0,04.

**Ces 2 tests globaux s'avèrent donc particulièrement inadaptés à l'évaluation du niveau d'anticoagulation et du risque hémorragique afférent chez un patient traité par apixaban, notamment par rapport au « seuil de sécurité » interventionnel (30 ng/mL) proposé par le GIHP en 2013 pour un AOD anti-Xa (le rivaroxaban).**

## Conclusion

Ce travail objective la grande variabilité interindividuelle de l'influence de l'apixaban sur le TP et le TCA. Ainsi des patients avec un taux circulant d'apixaban significatif (> 30 ng/mL) peuvent présenter un TP et un TCA dans la limite des valeurs de référence ce qui n'alertera pas le biologiste ni le clinicien sur l'existence d'une anticoagulation à dose efficace avec de potentiels risques majeurs en cas de décision chirurgicale ou de thrombolyse par exemple.

L'utilisation aisée du STA®-Liquid Anti-Xa sur calibration dédiée et contrôles spécifiques (STA®-Apixaban Calibrator et STA®-Apixaban Control) en routine pourrait permettre de répondre aux attentes des biologistes et des cliniciens dans la sécurisation des décisions interventionnelles dans les situations d'urgence.