

## FICHE REFERENTIEL SFH - 2018

### Activité anti-Xa des médicaments oraux (hors héparine ou dérivés) (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)

<b>Signification biologique du paramètre</b>	
La mesure de l'activité anti-Xa des anticoagulants oraux directs (AOD) permet la quantification de la concentration plasmatique des AOD anti-Xa (Xabans) : rivaroxaban, apixaban et edoxaban.	
<b>Objectifs de l'analyse et principales indications de prescription</b>	
La mesure de la concentration des Xabans est réalisée dans certaines situations critiques : accident hémorragique ou thromboembolique, nécessité d'un acte invasif urgent, thrombolyse d'un infarctus cérébral, aggravation brutale de la fonction rénale ou hépatique pouvant exposer à un surdosage. La mesure de la concentration des Xabans ne doit pas être utilisée pour l'adaptation des doses.	
<b>Place éventuelle dans la hiérarchie d'un bilan d'exploration (1<sup>ère</sup> / 2<sup>ème</sup> intention)</b>	
La mesure de la concentration des Xabans est un test de 1 <sup>ère</sup> intention dans les situations listées ci-dessus. En cas d'accident hémorragique, d'acte invasif urgent, d'intention de thrombolyse d'un infarctus cérébral, une prise en charge spécifique basée sur la concentration est proposée (GFHT, GIHP, SFNV). Il n'est pas recommandé de mesurer la concentration de Xabans en dehors des situations d'urgence L'interprétation est rendue difficile du fait d'une importante variabilité inter-individuelle des concentrations attendues. . Pour information, les valeurs (5 <sup>ème</sup> -95 <sup>ème</sup> percentiles) retrouvées au pic (2 à 3 h après la prise) sont comprises entre 189 et 419 ng/mL (MTEV) et 184 et 343 ng/mL (FA) chez les patients traités par rivaroxaban 20 mg ; entre 59 et 302 ng/mL (MTEV) et 91 et 321 ng/mL (FA) chez les patients traités par apixaban 5 mgx2 ; entre 120 et 250 ng/mL pour les patients traités par edoxaban 60 mg. En résiduel (juste avant la prise suivante, soit 12h pour apixaban et 24h pour rivaroxaban et edoxaban), elles sont comprises entre 8-87 ng/mL (MTEV) et 12-137 ng/mL (FA) chez les patients traités par rivaroxaban 20 mg ; entre 22 et 177 ng/mL (MTEV) et 41 et 230 ng/mL (FA) chez les patients traités par apixaban 5 mgx2 ; entre 10 et 40 ng/mL pour les patients traités par edoxaban 60 mg. Du fait de la variation des taux au cours du temps, le résultat doit être interprété en fonction du délai entre la dernière prise et le prélèvement. L'exposition du patient au médicament est plus fidèlement représentée par la valeur mesurée en résiduel. Actuellement, il n'existe pas de seuil de surdosage associé à un risque accru de saignement pour les xabans. Ainsi, une expertise en hémostase est nécessaire pour l'interprétation des dosages. A noter que les Xabans peuvent interférer avec les tests de coagulation de façon différente selon le Xaban et les réactifs de laboratoire. Par ailleurs la présence à un taux même très faible de xaban peut conduire à la surestimation de l'activité anti-Xa lorsque celle-ci doit être mesurée (cas d'un traitement à dose curative par l'HNF, HBPM en relais d'un AOD anti-Xa).	
<b>Nature du prélèvement</b>	Plasma citraté
<b>Recommandations particulières pour la qualité du prélèvement</b>	Le prélèvement doit être effectué de préférence à jeun ou après un repas peu riche en graisses par ponction veineuse franche avec un garrot peu serré. Le tube de prélèvement citraté (0,105 ou 0,109 M ; acceptable 0,129 M) doit être suffisamment rempli (limite acceptable $\geq 80$ %).
<b>Contraintes d'acheminement</b>	Le transport des tubes doivent être effectués entre 15 et 25°C.
<b>Mode de conservation</b>	Le plasma est obtenu après centrifugation (10 à 15 min, 1500 à 2500 g, 15 à 25°C). Stabilité en sang total : au moins 4h, température ambiante Stabilité en plasma : au moins 8h, température ambiante Congélation à -20°C : stabilité au moins 30 jours
<b>Principe méthodologique</b>	Activité anti-Xa amidolytique. Méthode en un ou deux temps, avec ajout d'une quantité connue de facteur Xa et de substrat spécifique du facteur Xa. Le facteur Xa non inhibée par l'anticoagulant, hydrolyse le substrat. La libération de paranitroaniline est inversement proportionnelle à la concentration de l'anticoagulant. Les résultats exprimés en concentrations dites pondérales (en ng/mL) sont obtenus à partir d'une droite de calibration établie à l'aide de plasmas titrés surchargés en rivaroxaban, apixaban ou edoxaban, suivant le médicament pris par le patient. Il n'existe pas d'AOD anti-Xa universel de référence pour la calibration.
<b>Méthode</b>	Automatisée
<b>Test Qualitatif ou Quantitatif</b>	Quantitative
<b>CIQ préconisés et leurs disponibilités</b>	Commerciaux
<b>Existence ou non d'un EEQ</b>	Oui

<b>Performances du test</b>	Le domaine de linéarité est compris entre ~ 20 ng/mL à 500 ng/mL.
<b>Causes d'erreur, limites du test</b>	<p>A interpréter selon le contexte clinique.</p> <p>Tout autre anticoagulant à activité anti-Xa, notamment lors de relais par les dérivés hépariniques, peut interférer et faussement majorer la concentration mesurée de xabans. Des trousse de dosage spécifiques des AOD, sans interférences avec les dérivés hépariniques sont disponibles.</p>
<b>Références</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). <i>Ann Fr Anesth Reanim</i> 2013; 32:691-700</li> <li>- Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. <i>Clin Pharmacokinet</i> 2014 53:1–16</li> <li>- Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. <i>J Thromb Thrombolysis</i>. 2016;41:241–247.</li> <li>- Belleville-Rolland T, Gouin-Thibault I et Siguret V. Anticoagulants oraux directs prise en charge par le biologiste. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 2016</li> <li>- Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) : <a href="http://gihp.org">gihp.org</a></li> <li>- Groupe Français d'Hémostase et Thrombose (GFHT) : <a href="http://www.gfht.org">www.gfht.org</a></li> <li>- Société Française Neuro vasculaire (SFNV) : <a href="http://www.societe-francaise-neurovasculaire.fr">www.societe-francaise-neurovasculaire.fr</a></li> </ul>