

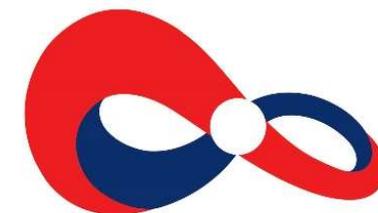
Gestion des anticoagulants oraux directs au laboratoire d'Hémostase

Nicolas Gendron

Service d'Hématologie Biologique
Hôpital européen Georges Pompidou

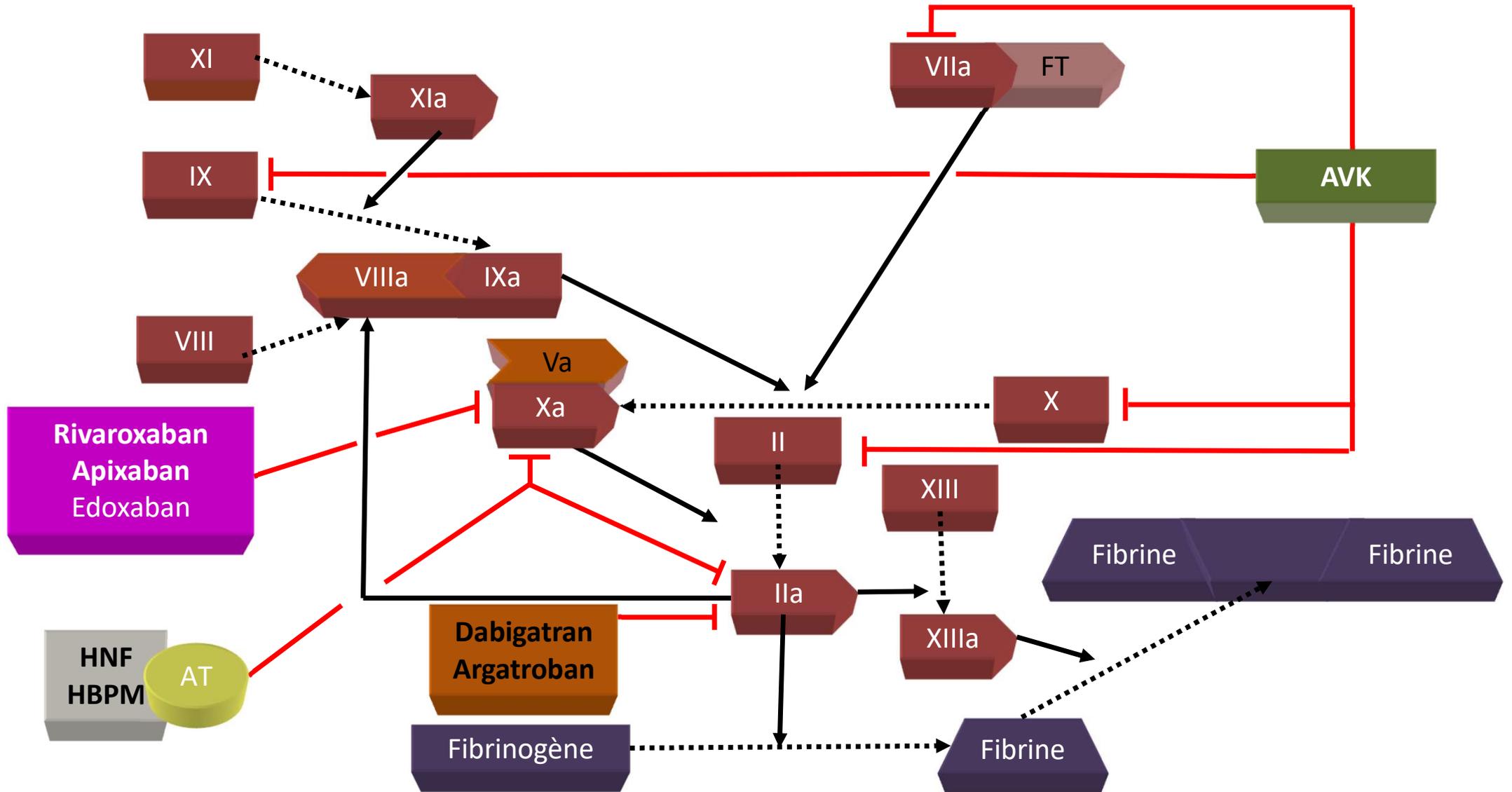
Innovations Thérapeutiques en Hémostase (IThEM)

INSERM_1140



WORLD THROMBOSIS DAY
13 OCTOBER

Les anticoagulants

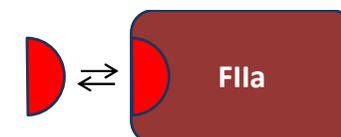
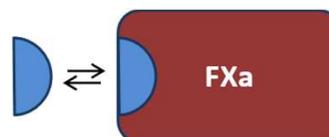


Caractéristiques pharmacologiques des AOD

Caractéristiques pharmacologiques	Rivaroxaban 	Apixaban 	Edoxaban	Dabigatran 
Cible	Xa	Xa	Xa	IIa
Biodisponibilité	> 90 % ^a	50 %	62 %	3-7 % (pro-drogue)
Cmax	2 h	3-4 h	1,5 h	2 h
Demi-vie	9-15 h	10-14 h	9-11 h	14-17 h
Liaison aux protéines	> 90 %	87 %	40-59 %	35 %
Élimination	Rénale (66 % ^b) Hépatique/fécale (34 %)	Rénale (25 %) Hépatique/fécale (75 %)	Rénale (40 %) Hépatique/fécale (60 %)	Rénale (80 %)
Métabolisation	CYP3A4, CYP2J2 P-gp	CYP3A4/5, CYP21A2, 2J2 2C8, 2C19, 2C9 P-gp	Hydrolyse par CES1 CYP3A4/5 P-gp	Glucurono-conjugaison + P-gp
Dialysable	Non	Non	Non	Oui

^a100 % au cours d'un repas, 66 % en dehors.

^bDont la moitié sous forme d'un métabolite inactif.



AOD : indications

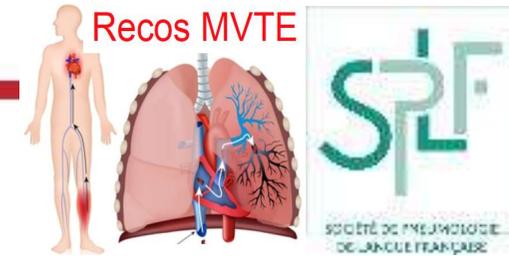
Indication	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran étexilate
Prévention des ETEV chez patients bénéficiant d'une PTG ou PTH	10 mg x1/J* Pendant 2 semaines (PTG) ou 3 semaines (PTH)	2,5 mg x2/J* Pendant 10 à 24 jours (PTG) ou 32 à 38 jours (PTH)	110 mg x2/J* Pendant 10 jours (PTG) ou 28 à 35 jours (PTH)
Traitement des TVP et prévention des récurrences (TVP et EP)	15 mg x2/J pendant 3 semaines puis 20 mg x1/J	10 mg x2/J pendant 7 jours puis 5mg x2/J**	150 mg x2/J* après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant ≥ 5 jours
Prévention des AVC et embolies systémiques chez patient atteinte de FANV	20 mg x1/J*	5 mg x2/J*	150 mg x2/J*
Prévention des événements athérombotiques suite à SCA avec élévation des biomarqueurs cardiaques	2,5mg x2/J	—	—
En association avec l'aspirine après revascularisation du membre inférieur chez des patients avec AOMI sévère	2,5mg x2/J	—	—

*Posologie à adapter chez patient avec insuffisance rénal avec une clairance créatinine entre 49-30ml/min.

**La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie

***Si clairance créatinine entre 50-15ml/min et/ou poids ≤ 60kg et/ou association avec inhibiteur de P-gp

Modifié d'après Gendron N & Smadja DM, Ann Biol Clin, 2016



Sanchez O et al., Rev Mal Resp 2019
Smadja DM et al., Rev Mal Resp 2019

RECOMMANDATIONS

Comment et chez qui faut-il surveiller les traitements anticoagulants ?

Who should supervise anticoagulant treatment and how?

D.-M. Smadja^{a,b}, N. Gendron^c, O. Sanchez^{a,d,e,*},
pour le groupe de travail Recommandations de bonne
pratique pour la prise en charge de la MVTE

^a F-CRIN INNOVTE, 42055 St-Étienne cedex 2, France

^b Inserm UMR-S1140, service d'hématologie, laboratoire de recherche biochirurgicale, Fondation Carpentier, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris, France

^c Inserm UMR 1148, laboratoire d'hématologie, hôpital Bichat-Claude Bernard, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, AP-HP, 75018 Paris, France

^d Service de pneumologie et de soins intensifs, hôpital européen Georges-Pompidou, université de Paris, Sorbonne Paris Cité, Assistance publique des Hôpitaux de Paris, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^e Innovations thérapeutiques en hémostase, Inserm UMRS 1140, 75006 Paris, France

Pas de surveillance biologique des AOD en routine !!!

- Posologies fixes selon RCP
- Profils pharmacocinétique et pharmacodynamique prédictifs
- Fenêtre thérapeutique large (âge, sexe, poids...)
- Etudes cliniques réalisées **sans monitoring** et/ou «double-blind, double-dummy »

- Rappel → adaptation uniquement sur :
 - ✓ En fonction de la molécule AOD , de l'indication, de certains critères clinico-biologique (âge, poids, Cockcroft) & certaines co-médications

« Monitorer »

- Evaluer le niveau d'anticoagulation pour adapter posologie

- HNF
- AVK
- (HBPM)
- Danaparoïde
- Argatroban



Mesurer

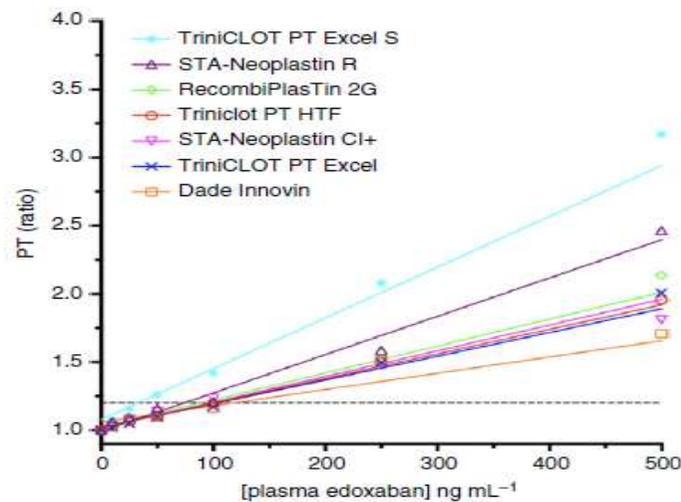
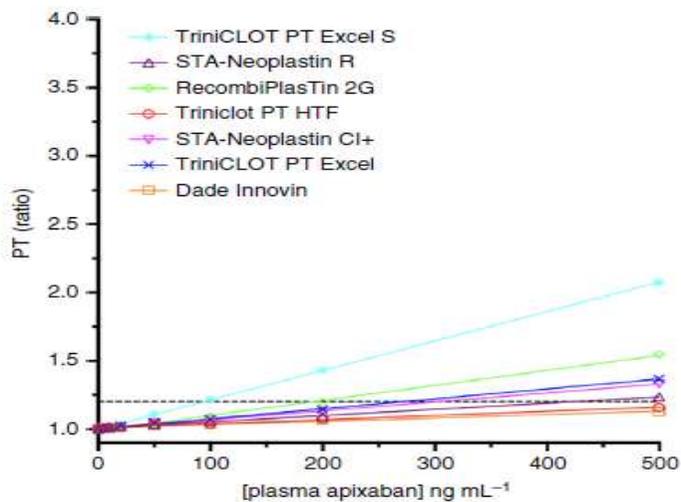
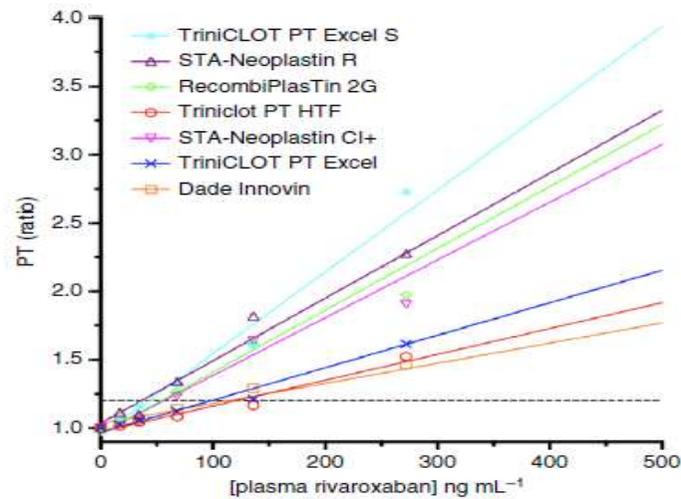
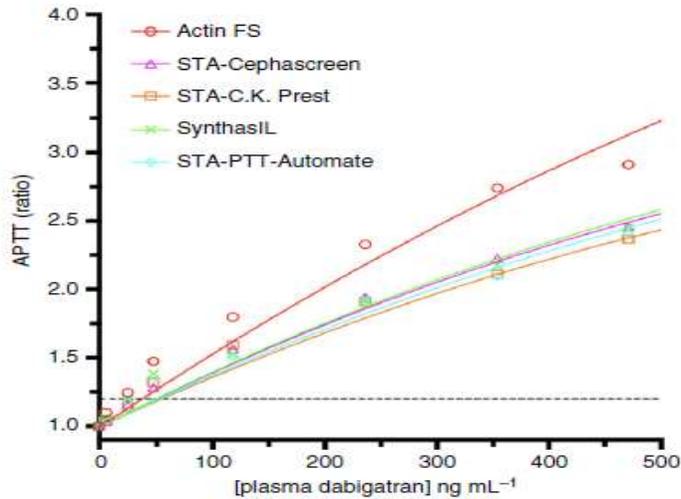
- Evaluer le niveau d'anticoagulation (dose fixe) dans des circonstances particulière

- **AOD**
- Fondaparinux

Interférence des AOD avec les tests usuels d'hémostase

Tests d'hémostase	Dabigatran étexilate	Rivaroxaban	Apixaban
TQ/TP	↗ * / ↗ *	↗ * / ↗ *	N ou ↗ *
TCA	↗ *	↗ *	↗ *
Fibrinogène	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗
Temps de thrombine	↗	N	N
Facteurs de la coagulation	↗	↗	↗
D-dimères	N**	N**	N**
PDF	N	N	N

Interférence des AOD avec les tests de coagulation (TP, TCA)



→ Les AOD modifient les tests globaux d'hémostase.

→ **Interférence variable** selon les molécules et dépend des réactifs utilisés

Interférence des AOD avec tests usuels d'hémostase : en pratique ?

TABLE 1] Sensitivity of Coagulation Tests (PT, APTT, TT) and NPV of Normal Tests for the Detection of Rivaroxaban, Apixaban, or Dabigatran Levels Greater Than Three Different Concentrations (30, 50, or 100 ng/mL) of DOACs

Laboratory Test	Performance	Rivaroxaban Concentration (n = 490) ^a % (95% CI) ^b			Apixaban Concentration (n = 108) ^c % (95% CI) ^b			Dabigatran Concentration (n = 68) ^d % (95% CI) ^b		
		> 30 ng/mL	> 50 ng/mL	> 100 ng/mL	> 30 ng/mL	> 50 ng/mL	> 100 ng/mL	> 30 ng/mL	> 50 ng/mL	> 100 ng/mL
PT	Sensitivity	74.3 (69.8-78.3)	89.0 (84.9-92.0)	100 (97.6-100)	55.6 (46.8-63.9)	59.4 (49.9-68.3)	73.2 (61.9-82.2)	86.4 (72.9-94.0)	88.1 (74.5-95.3)	93.1 (76.9-99.1)
	NPV	65.0 (59.4-70.2)	88.4 (84.2-91.6)	100 (98.5-100)	26.3 (17.7-37.2)	43.4 (32.9-54.6)	75.0 (64.2-83.4)	82.4 (66.1-92.0)	85.3 (69.4-94.0)	94.2 (79.9-99.4)
APTT	Sensitivity	49.3 (44.5-54.3)	58.3 (52.7-63.7)	70.9 (64.1-79.9)	47.6 (39.0-56.3)	47.6 (38.1-57.1)	54.4 (42.7-65.7)	97.7 (88.8-100)	100 (89.8-100)	100 (86.1-100)
	NPV	48.2 (43.3-53.2)	67.0 (62.2-71.5)	85.8 (82.0-89.0)	22.6 (14.9-32.7)	35.7 (26.3-46.4)	63.1 (52.4-72.7)	95.7 (77.3-100)	100 (83.1-100)	100 (83.1-100)
Combined PT and aPTT	Sensitivity	77.5 (73.1-81.4)	91.1 (87.4-93.9)	100 (97.6-100)	64.7 (55.9-72.7)	66.0 (56.4-74.5)	73.5 (61.9-82.6)	97.7 (86.8-100)	100 (89.8-100)	100 (86.1-100)
	NPV	65.6 (59.6-71.2)	89.5 (85.6-92.7)	100 (98.2-100)	24.5 (15.1-37.2)	38.6 (27.0-51.6)	68.4 (55.5-79.1)	94.7 (73.5-100)	100 (80.2-100)	100 (80.2-100)
TT	Sensitivity	100.0 (80.2-100.0)	100.0 (87.3-100.0)	100.0 (87.9-100.0)
	NPV	100 (62.8-100.0)	100 (62.8-100)	100 (62.8-100)

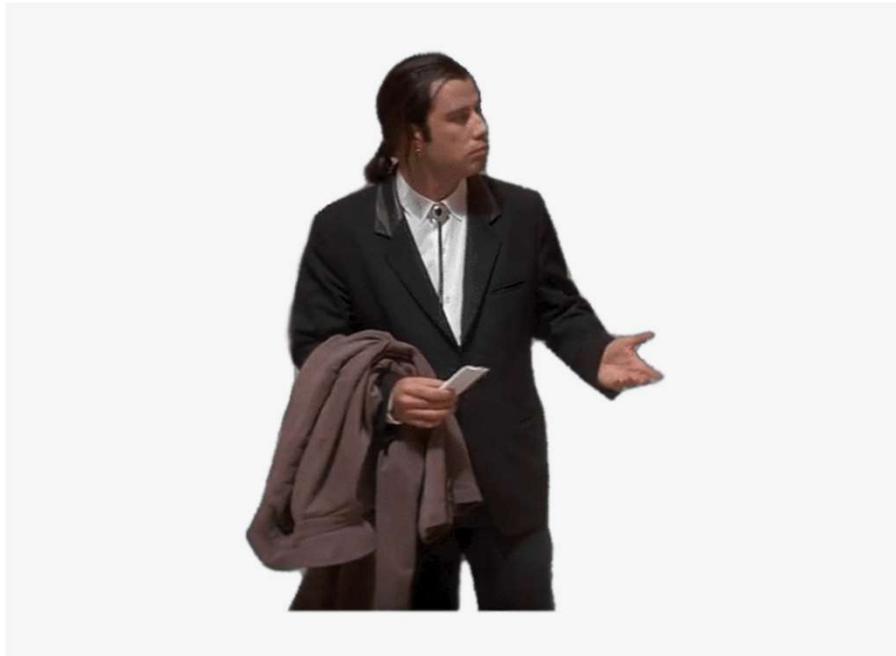
PT was performed with Neoplastin CI+ (Stago). The normal PT ratio is ≤ 1.30 . APTT was performed with TriniCLOT aPTT (TCoag). The normal range is < 1.20 . TT was performed with Thrombin Reagent (Stago). The normal range is < 1.30 . aPTT = activated partial thromboplastin time; DOAC = direct oral anticoagulant; NPV = negative predictive value; PT = prothrombin time; TT = thrombin time.

- Un TP et/ou TCA normal n'exclut pas la présence d'AOD !
- Un TT négatif exclut la présence de dabigatran
- Une activité anti-Xa $< 0,15$ UI/ml exclut la présence d'AOD anti-Xa

Jabet A et al., Chest 2018

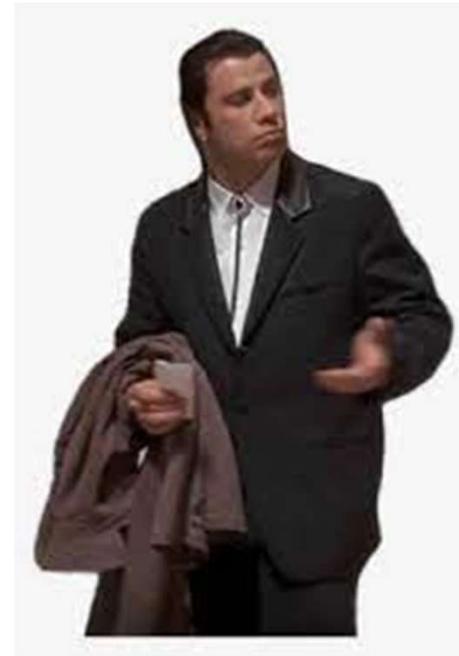
Interférence des AOD avec tests usuels d'hémostase

☐ TP et/ou TCA **anormal**



✗ Non-interprétable !

☐ TP et/ou TCA **normal**



✗ Non-interprétable !
(AOD anti-Xa +++)

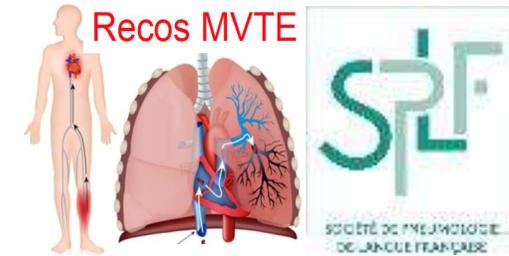
Dosage AOD : Quand et avec quels tests biologiques ?

❑ Recommandations 2019

Surveillance biologique des traitements par anticoagulants oraux directs

R172 – Il est recommandé de ne pas surveiller l'activité anticoagulante des AOD, ni à l'instauration, ni au cours du suivi du traitement (grade 1–) (Fig. 12).

R175 – Il est recommandé de ne pas suivre les concentrations d'AOD avec les tests de coagulation globaux TP et TCA (grade 1–).



Sanchez O et al., Rev Mal Resp 2019
Smadja DM et al., Rev Mal Resp 2019

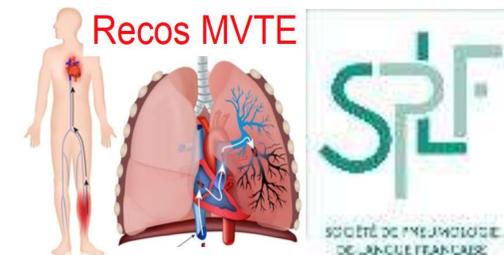
AOD : Quel test biologique ?

Recommandations 2019



	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
TP	☹️	☹️	☹️
INR	☹️	☹️	☹️
TCA	☹️	☹️	☹️
TT	😐	☹️	☹️
dTT, ECT	😊	☹️	☹️
Anti-Xa	☹️	😊	😊

Figure 12. Explorations de l'hémostase réalisables ou non lors d'un traitement par AOD. Le TT peut être utilisé uniquement lors d'un traitement par dabigatran afin d'évaluer de manière qualitative la présence ou non de faible concentration de dabigatran. La mesure de l'activité anti-facteur Xa peut être mesurée lors d'un traitement par rivaroxaban ou apixaban (utilisation de réactifs calibrants et contrôles spécifiques à chacune des molécules anti-Xa). TP : Temps de thromboplastine ; INR pour International Normalized Ratio ; TCA : Temps de Céphaline Activée ; TT : temps de thrombine ; dTT : temps de thrombine dilué ; ECT : temps d'ecarine. figure rouge : test non interprétable ; figure jaune : test possiblement interprétable avec précaution ; figure verte : test interprétable.



Sanchez O et al., Rev Mal Resp 2019
Smadja DM et al., Rev Mal Resp 2019

Bilan de routine sous AOD à l'HEGP

Gouin-Thibault I., GEHT 2013
Siguret V., GEHT 2013

Masque Sai. Edi.

Analyse(Résultat)	Statut	Cause	Valeur	Unité	Antérieur
Traitement : N=Sang	N		Apixaban (ELIQUIS)		
Posologie NOA (Posologie) : N=Sang	N		10mgx2/j		
<input checked="" type="checkbox"/> Taux Prothrombine(N=Sang)					
TP%	V		Interférence médicament	%	
INR	V		Interférence médicament		
TQ Malade	V		Interférence médicament	s	
TQ Témoin	N		Interférence médicament	s	
<input checked="" type="checkbox"/> Conclusion CCOAG					
Conclusion CCOAG	v				
Conclusion	v				
Facteur II dilué au 1/4 : N=Sang	V		138	%	
Facteur V dilué au 1/4 : N=Sang	V		139	%	
Facteur 7 dilué au 1/4 : N=Sang	V		120	%	
Facteur 10 dilué au 1/4 : N=Sang	V		127	%	
Fibrinogène : N=Sang	V		5,9	g/L	
<input checked="" type="checkbox"/> TCK(N=Sang)					
TCK Malade	V		Annulé: influencé par traitement	s	
TCK Témoin	N		Annulé: influencé par traitement	s	
TCK Malade/Témoin	V		Annulé: influencé par traitement		

- Si nécessaire possibilité de réaliser **facteurs du TP dilués au 1/40**

Suivi biologique sous AOD

- ① Si mise sous AOD :
 - Avant traitement : **clairance de la créatinine** (Cockcroft & Gault), **NFS**, **ASAT** et **ALAT**
- ② Suivi une fois par an et si évènement intercurrent
 - Fonction rénale : clairance de la créatinine (Cockcroft & Gault)
 - Bilan hépatique : (ASAT, ALAT)
 - Hémoglobine : NFS
- ③ Tous les 6 mois, si >75 ans ou <60 Kg ou si clairance de la créatinine de départ entre 30 et 60 ml/mn :
 - Fonction rénale : clairance de la créatinine (Cockcroft & Gault)
- ④ Éducation du patient +++
 - Observance
 - Carte mentionnant le traitement
 - Prévenir du risque hémorragique



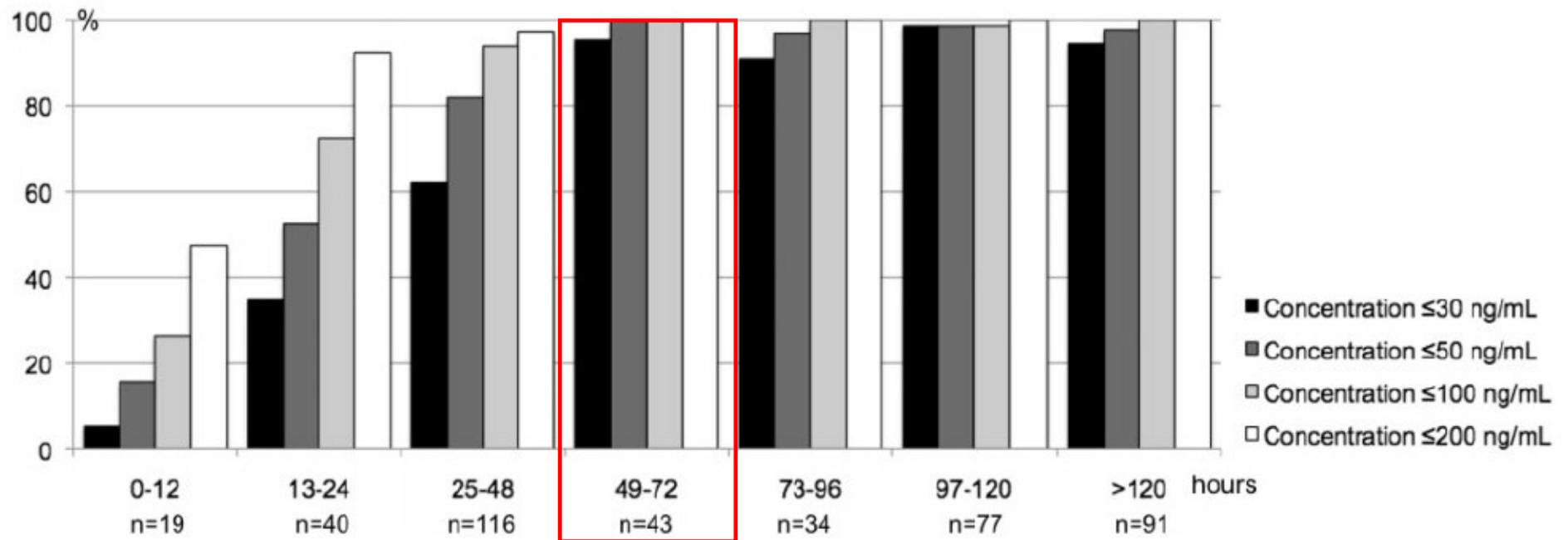
Gestion périopératoire des AOD

❑ Procédure invasive programmée / Propositions du GIHP

	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/mn	Dernière prise à J-3
		dabigatran	Cockcroft ≥ 50 ml/mn	Dernière prise à J-4
			Cockcroft 30-49 ml/mn	Dernière prise à J-5
<div style="border: 2px dashed red; padding: 5px; display: inline-block;"> Pas de relai Pas de dosage </div>				
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée		
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)		

Gestion périopératoire des AOD

- Proportion de patients sous AOD en fonction de la durée d'arrêt des AOD :



➔ **Arrêt de 72h (= 3 jours) permet d'obtenir dans 91% des cas un taux < 30 ng/mL**

Dosage AOD : Quand et avec quels tests biologiques ?

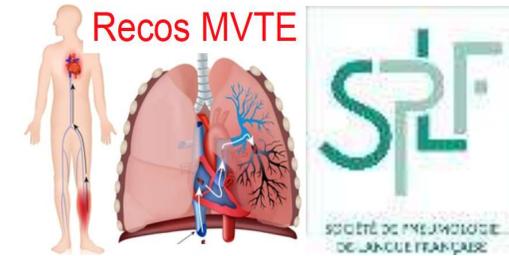
❑ Recommandations 2019

Surveillance biologique des traitements par anticoagulants oraux directs

R173 – Toutefois, il est recommandé d'évaluer l'activité anticoagulante par le dosage de l'activité spécifique de chaque AOD, dans les situations suivantes (grade 1+) :

- en cas d'hémorragie majeure ;
- en cas de procédure invasive non programmée.

R174 – Il est suggéré d'évaluer l'activité anticoagulante par le dosage de l'activité spécifique de chaque AOD en cas de récurrence de MVTE, pour évaluer l'adhérence au traitement (grade 2+).



Sanchez O et al., Rev Mal Resp 2019
Smadja DM et al., Rev Mal Resp 2019

Dosage spécifique AOD anti-IIa, dabigatran

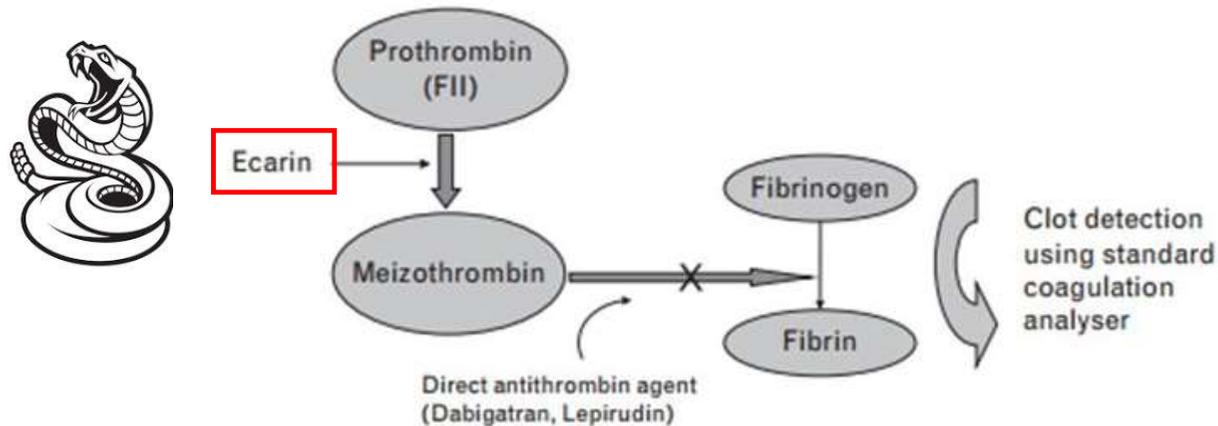
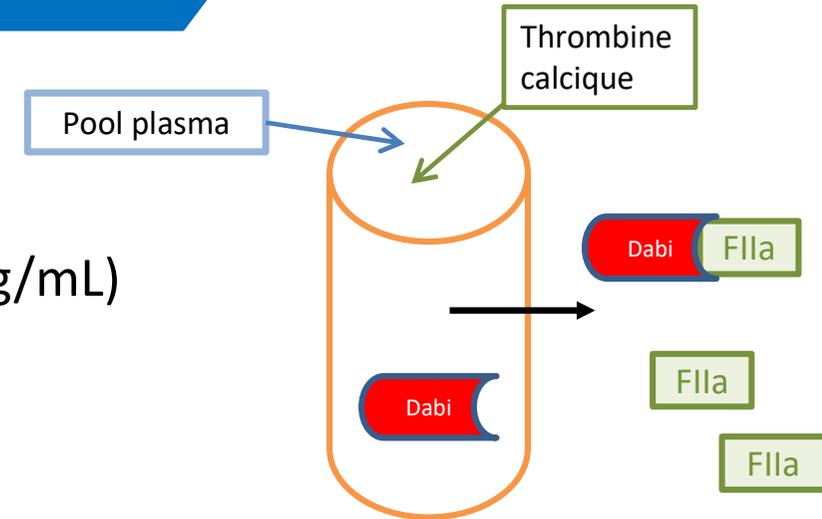
❑ Dabigatran en **ng/mL**

❑ Temps de thrombine dilué :

TT dilué pool plasma normal, calibré pour le dabigatran (ng/mL)

❑ Temps d'écarine

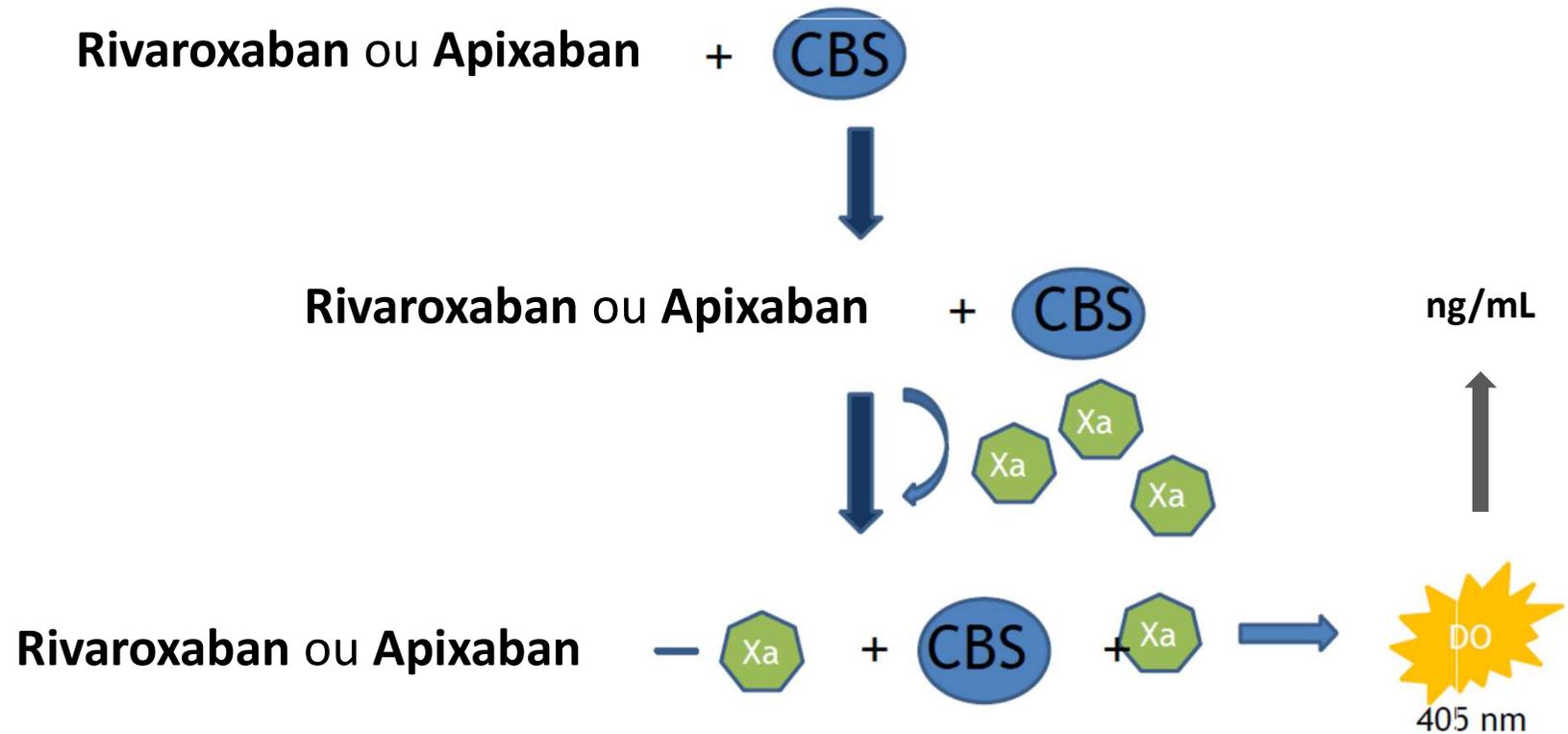
- Chronométrique
- Chromogénique avec un substrat chromogénique de la meizothrombine



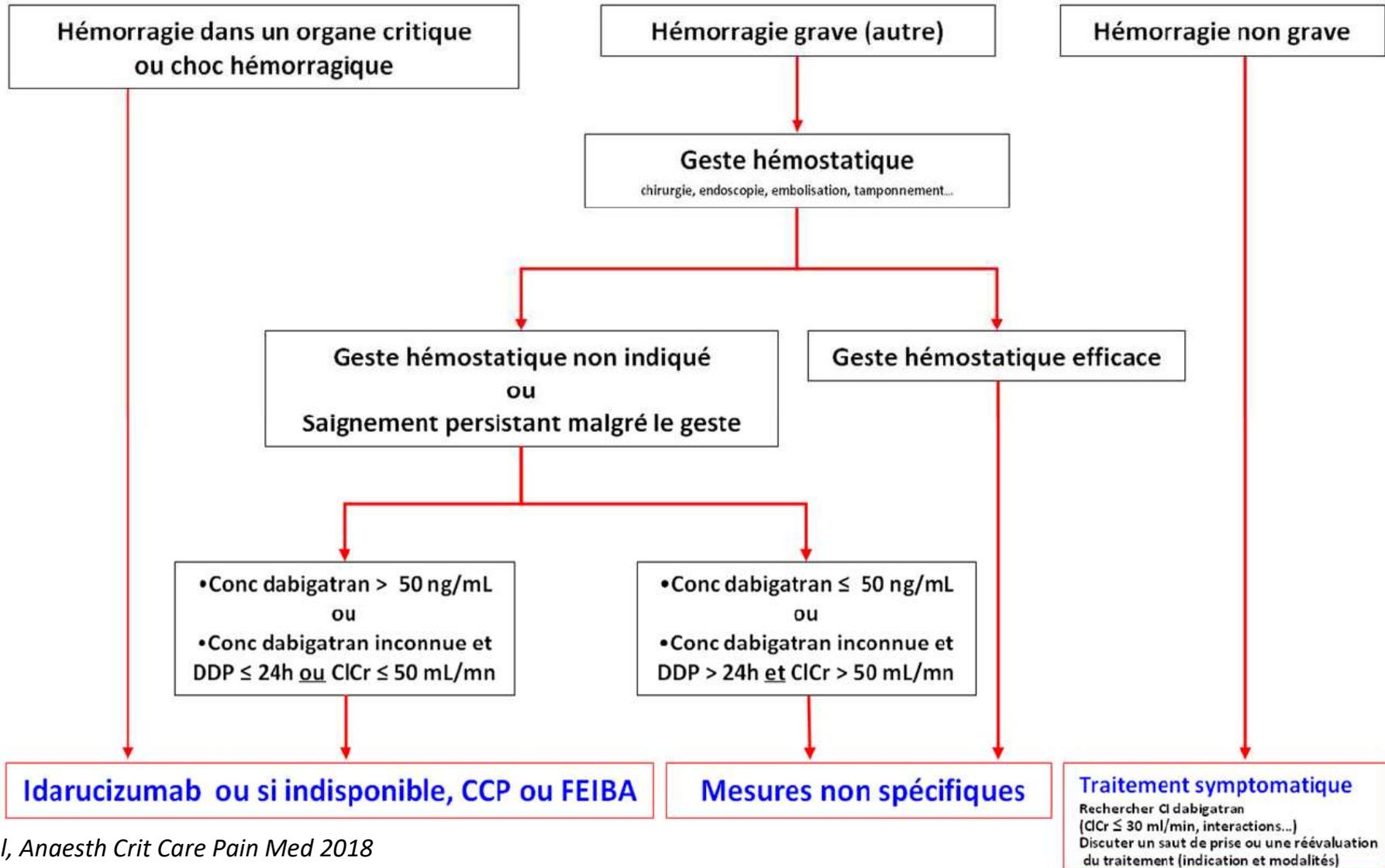
❑ LC/MS-MS

Dosage spécifique AOD anti-Xa

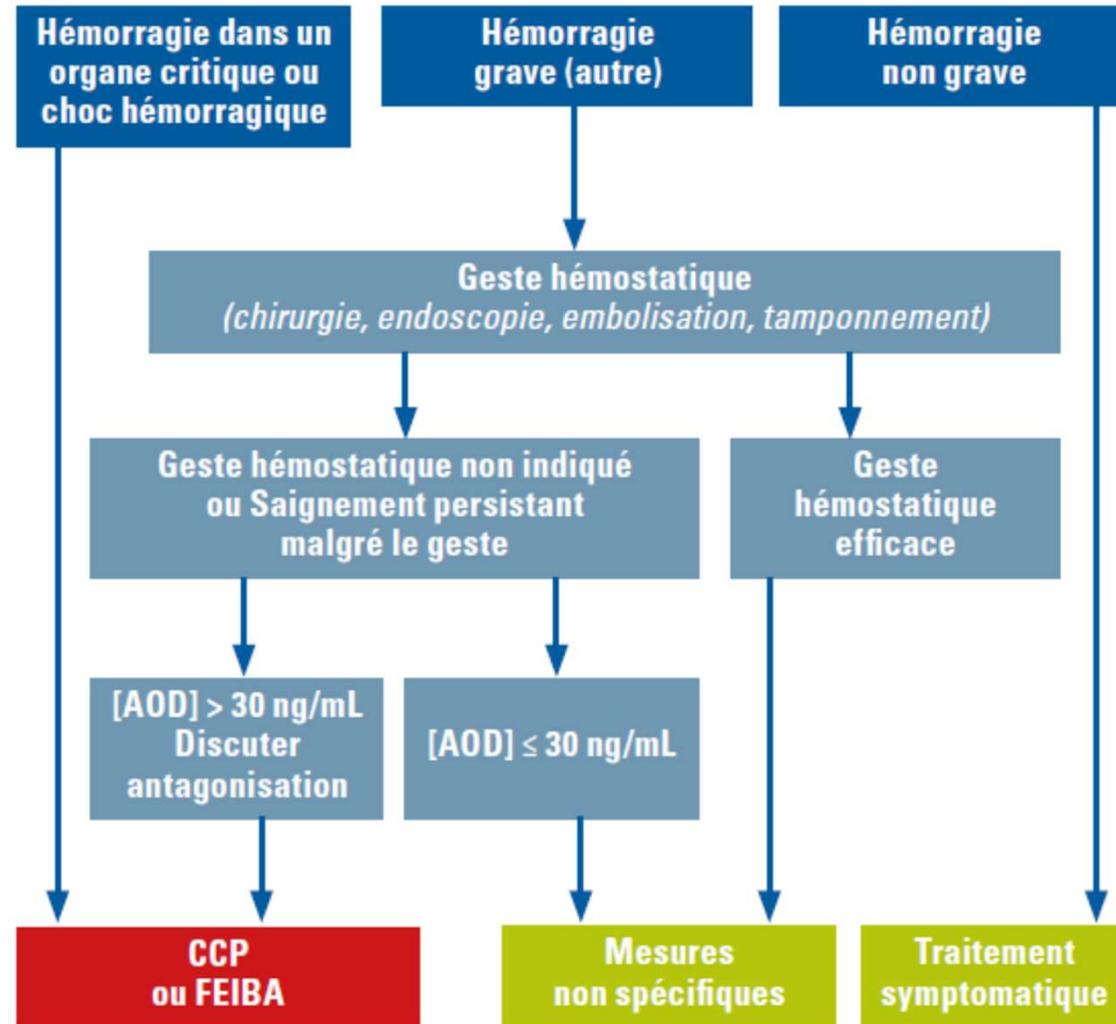
- ❑ Apixban ou rivaroxaban en **ng/mL**
- ❑ **Activité anti-Xa**: Calibrants et contrôles spécifique pour apixaban ou rivaroxaban



Hémorragie chez un patient traité par dabigatran



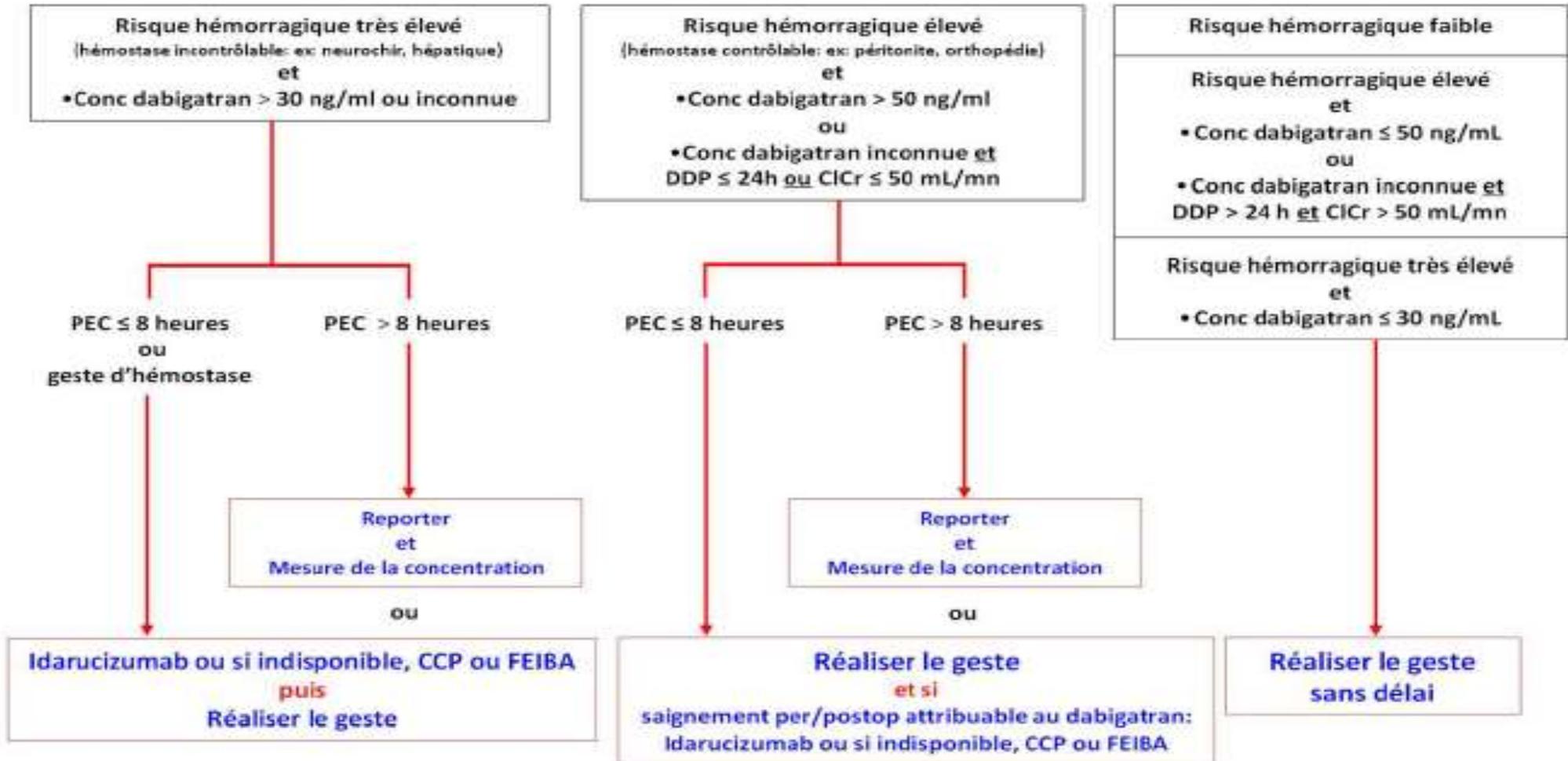
Prise en charge d'un hémorragie sous AOD anti-Xa



CCP 50 UI/Kg
ou FEIBA 30-50 UI/Kg

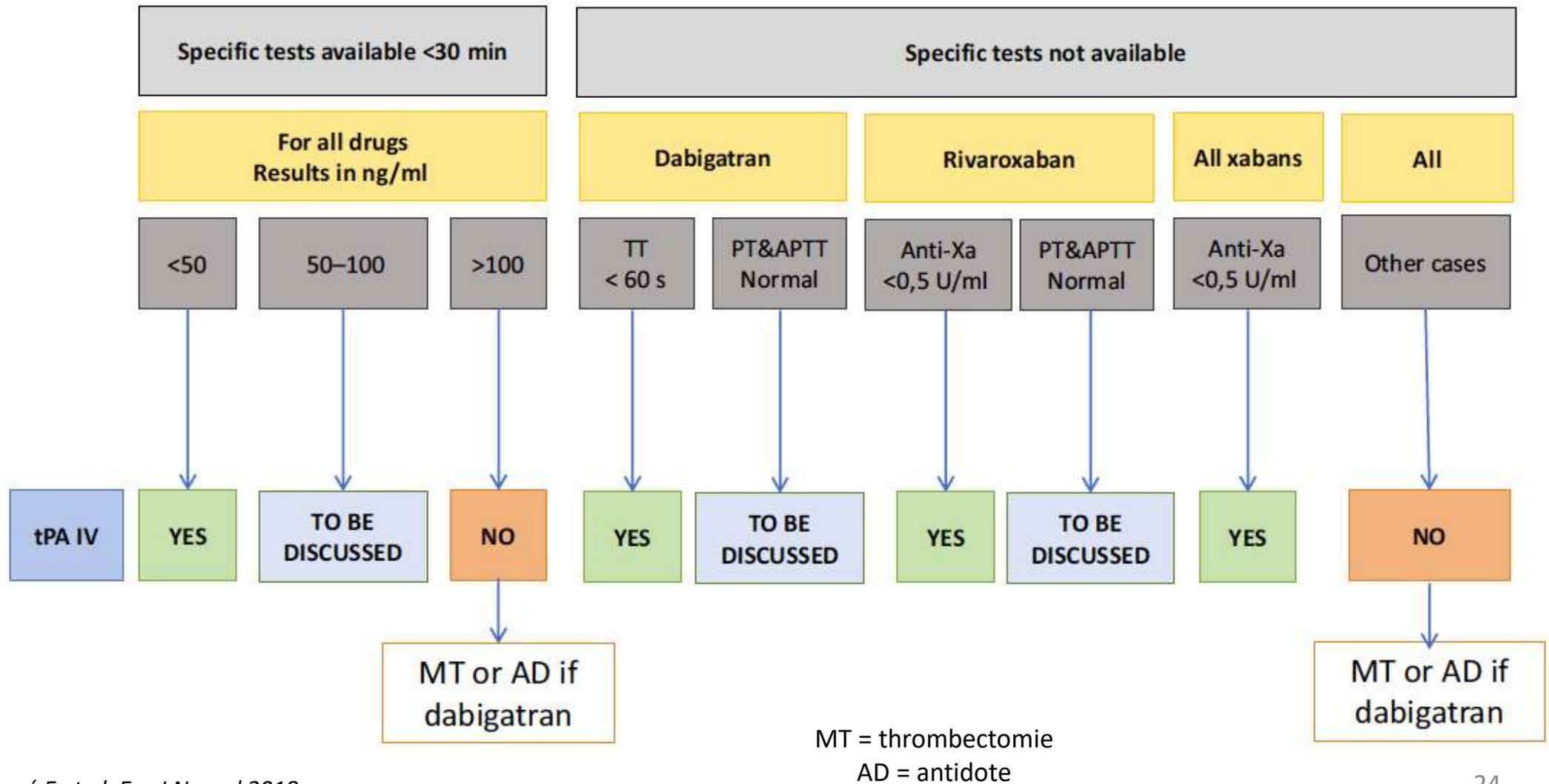
AOD : anticoagulants oraux directs, Clcr : clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault, CCP : concentrés de complexe prothrombinique

Geste invasif URGENT sous AOD



(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; CICr: Clairance de la créatinine [Cockcroft et Gault]; Conc: concentration plasmatique; PEC: prise en charge)

Thrombolyse sous AOD



Bilan urgent sous AOD à l'HEGP

☐ Taux Prothrombine(N=Sang)						
TP%	V	Interférence médicament	%	114	07/02/2021 15:00	94
INR	V	Interférence médicament		0,9	07/02/2021 15:00	1,0
TQ Malade	V	Interférence médicament	s	12,4	07/02/2021 15:00	13,6
TQ Témoin	N	13,9	s	13,2	07/02/2021 15:00	
☐ Conclusion CCOAG						
Conclusion CCOAG	v					
Conclusion	V	Activité anti-Xa de l'apixaban supérieur a				
☐ TCK(N=Sang)						
TCK Malade	V	Interférence médicament	s	29	07/02/2021 15:00	31
TCK Témoin	N	30	s	30	07/02/2021 15:00	30
TCK Malade/Témoin	V	Interférence médicament		0,97	07/02/2021 15:00	1,03
☐ ELIQUIS(N=Sang)						
Traitement	N	Apixaban (ELIQUIS)		Apixaban (ELIQUIS)	02/03/2020 14:00	
Traitement	N			Non saisi	02/03/2020 14:00	
Indication	N	Geste invasif à venir		Syndrome hémorragique	02/03/2020 14:00	
Indication	N			anémie	02/03/2020 14:00	
Posologie NOA (Posologie)	N	Suspendu		5 mg x 2/j	02/03/2020 14:00	
Date dernière prise	N	14/12/21		?	02/03/2020 14:00	
Heure dernière prise	N	08h		?	02/03/2020 14:00	
Commentaire traitement	N			Non saisi	02/03/2020 14:00	
Elquis	V	87	ng/mL	295	02/03/2020 14:00	

AOD : « valeurs attendues »



Table 2 Expected peak and trough DOAC concentrations in patients treated for stroke prevention in NVAf or treatment of PE/VTE^{1,4,14,15,19,26–28}

Indication	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban	
	Stroke prevention in NVAf	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAf	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAf	Treatment PE/VTE	Stroke prevention in NVAf	Treatment PE/VTE
Dose	150 mg bid	150 mg bid	20 mg qd	20 mg qd	5 mg bid	5 mg bid	60 mg qd	60 mg qd
Peak concentration, ng/mL	175 ^a (117–275)	175 ^a (117–275)	249 ^b (184–343)	270 ^b (189–419)	171 ^c (91–321)	132 ^c (59–302)	170 ^d (125–245)	234 ^e (149–317)
Trough concentration, ng/mL	91 ^a (61–143)	60 ^a (39–95)	44 ^b (12–137)	26 ^b (6–87)	103 ^c (41–230)	63 ^c (22–177)	36 ^e (19–62)	19 ^e (10–39)

Abbreviations: bid, twice daily; IQR, interquartile range; NVAf, non-valvular atrial fibrillation; PE, pulmonary embolism; qd, once daily; VTE, venous thromboembolism.

Notes: Other approved indications for DOACs include secondary prevention of PE/VTE, and post hip and knee replacement, which may have alternative dosing strategies. Additionally, changes in doses may occur after initiation phase of DOAC treatment. Consultation of regional DOAC labeling information is required before interpreting or using these peak and trough DOAC concentration data.

^aMean (25th–75th percentile).

^bMean (5th–95th percentile).

^cMedian (5th–95th percentile).

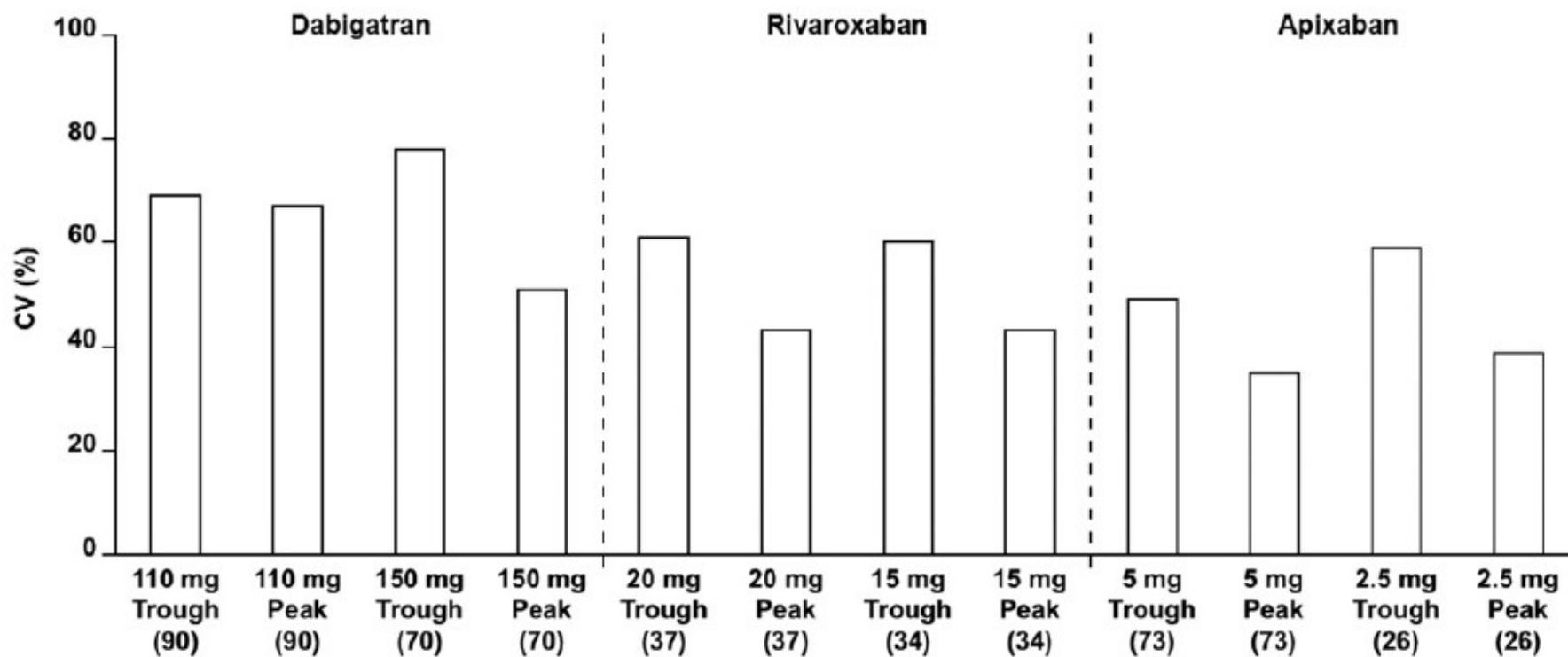
^dMedian (1.5 x IQR).

^eMedian (IQR).

AOD : interprétations des « valeurs attendues » ?



☐ Variabilité inter-individuelle (n=330) :



AOD : interprétations des « valeurs attendues » ?

Variabilité inter-individuelle (n=152) :

Toorop M et al., JTH 2021

		DOAC concentration (ng/ml)					
		Baseline trough			Baseline peak		
		Number of samples	Mean (min-max)	CV (%)	Number of samples	Mean (min-max)	CV (%)
		Baseline trough			Baseline peak		
	Rivaroxaban 20 mg od	42	43.83 (3-175)	79%	42	298.20 (139-434)	25%
	Rivaroxaban 15 mg od	6	50.76 (6-221)	165%	5	253.24 (184-366)	31%
	Rivaroxaban 10 mg od	3	14.25 (10-17)	25%	3	171.62 (123-219)	28%
	Apixaban 5 mg bid	45	99.92 (20-281)	58%	44	209.30 (71-484)	41%
	Apixaban 2.5 mg bid	5	69.38 (27-169)	84%	5	141.29 (86-266)	51%
	Dabigatran 150 mg bid	32	89.39 (28-293)	55%	32	214.09 (58-497)	60%
	Dabigatran 110 mg bid	19	87.79 (34-213)	60%	19	143.42 (43-286)	46%
		2 weeks trough			2 weeks peak		
	Rivaroxaban 20 mg od	39	40.48 (2-163)	76%	38	264.77 (28-460)	31%
	Rivaroxaban 15 mg od	5	37.52 (17-109)	107%	5	235.90 (161-330)	27%
	Rivaroxaban 10 mg od	3	31.73 (3-56)	84%	2	171.29 (153-190)	15%
	Apixaban 5 mg bid	43	95.80 (30-219)	49%	45	206.28 (83-385)	36%
	Apixaban 2.5 mg bid	5	67.13 (31-137)	60%	5	111.79 (50-236)	65%
	Dabigatran 150 mg bid	29	97.82 (35-324)	69%	29	203.74 (48-519)	61%
	Dabigatran 110 mg bid	16	101.38 (30-352)	81%	16	154.98 (54-580)	84%
		2 months trough			2 months peak		
	Rivaroxaban 20 mg od	34	46.06 (13-201)	81%	34	291.28 (151-437)	27%
	Rivaroxaban 15 mg od	5	26.52 (9-42)	51%	4	232.78 (150-370)	42%
	Rivaroxaban 10 mg od	3	6.54 (3-13)	86%	3	157.59 (111-241)	46%
	Apixaban 5 mg bid	42	94.70 (19-209)	48%	42	201.51 (73-438)	37%
	Apixaban 2.5 mg bid	5	59.17 (18-116)	62%	5	121.52 (67-196)	48%
	Dabigatran 150 mg bid	24	99.83 (41-344)	68%	24	208.02 (60-591)	69%
	Dabigatran 110 mg bid	11	99.63 (31-245)	83%	11	143.41 (53-453)	80%

AOD : interprétations des « valeurs attendues » ?

☐ Variabilité intra-individuelle

(n=120) :

- Dabigatran 110 mg : CV → 59% (résiduel) - 60% (Pic)
- Dabigatran 150 mg : CV → 49% (résiduel) - 51% (Pic)
- Rivaroxaban 20 mg : CV → 39% (résiduel) - 27% (Pic)
- Rivaroxaban 15 mg : CV → 35% (résiduel) - 31% (Pic)
- Apixaban 5 mg : CV → 23% (résiduel) - 22% (Pic)
- Apixaban 2,5mg : CV → 15% (résiduel) - 14% (Pic)

Testa S et al., Thromb Res 2016

(n=152) :	Trough		Peak	
	Number of samples	CV (%)	Number of samples	CV (%)
Rivaroxaban 20 mg od	40	33%	40	17%
Rivaroxaban 15 mg od	5	37%	5	22%
Rivaroxaban 10 mg od	3	92%	3	19%
Apixaban 5 mg bid	43	18%	45	15%
Apixaban 2.5 mg bid	5	21%	5	20%
Dabigatran 150 mg bid	30	18%	30	29%
Dabigatran 110 mg bid	16	23%	16	26%

Toorop M et al., JTH 2021

Interférence des AOD avec le bilan de thrombophilie

Tests d'hémostase	Dabigatran éxétilate	Rivaroxaban	Apixaban
TQ/TP	↗* / ↗*	↗* / ↗*	N ou ↗*
TCA	↗*	↗*	↗*
Fibrinogène	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗
Temps de thrombine	↗	N	N
Facteurs de la coagulation	↗	↗	↗
D-dimères	N**	N**	N**
PDF	N	N	N
AT	N si dosage basé sur activité anti-Xa ↗ si dosage basé sur activité anti-IIa	↗ si dosage basé sur activité anti-Xa N si dosage basé sur activité anti-IIa	↗ si dosage basé sur activité anti-Xa N si dosage basé sur activité anti-IIa
dRVVT	↗	↗	↗
PCa (activité anticoagulante)	↗	↗	↗
PCa (activité amidolytique)	N	N	N
PS	↗	↗	↗
PS libre	N	N	N
RPCA	↗	↗	↗
Mutation FV Q506	N	N	N
Mutation IIa 20210A	N	N	N
Anticorps anticardioline	N	N	N
Anticorps anti-bêta2GPI	N	N	N



*Sensibilité dépendante du réactif ++. **La mesure immunologique des D-dimères n'est pas perturbée mais elle peut être diminuée par la prise d'AOD comme de tout autre anticoagulant. PDF : produit de dégradation de la fibrine ; AT : antithrombine ; dRVVT : test au venin de vipère Russel diluée ; PCa : protéine C activée ; PS : protéine S ; RPCA : résistance à la protéine C activée.

Interférence des AOD sur la recherche de SAPL

- **La présence d'AOD, même à très faible concentration**, interfère sur les tests de coagulation réalisés lors de la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique (LA).
- **La présence d'un AOD est principalement à l'origine de recherches de LA faussement positives !!!**
- Lors du dRVVT : allongement des tests de dépistage par les AOD est plus important que celui du test de confirmation, l'utilisation du ratio dépistage/confirmation ne permet donc pas de s'affranchir de l'interférence, il tend plutôt vers un résultat faussement positif

Interférence des AOD avec le bilan de thrombophilie

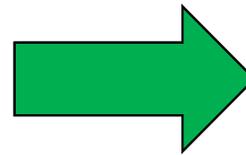
Tests d'hémostase	Dabigatran éxilate	Rivaroxaban	Apixaban
TQ/TP	↗ _{*/} ↗ _*	↗ _{*/} ↗ _*	N ou ↗ _*
TCA	↗ _*	↗ _*	↗ _*
Fibrinogène	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗	Méthode de Clauss : N/Chromogénique : ↗
Temps de thrombine	↗	N	N
Facteurs de la coagulation	↗	↗	↗
D-dimères	N**	N**	N**
PDF	N	N	N
AT	N si dosage basé sur activité anti-Xa ↗ si dosage basé sur activité anti-IIa	↗ si dosage basé sur activité anti-Xa N si dosage basé sur activité anti-IIa	↗ si dosage basé sur activité anti-Xa N si dosage basé sur activité anti-IIa
dRVVT	↗	↗	↗
PCa (activité anticoagulante)	↗	↗	↗
PCa (activité amidolytique)	N	N	N
PS	↗	↗	↗
PS libre	N	N	N
RPCA	↗	↗	↗
Mutation FV Q506	N	N	N
Mutation IIa 20210A	N	N	N
Anticorps anticardiolipine	N	N	N
Anticorps anti-bêta2GPI	N	N	N

*Sensibilité dépendante du réactif ++. **La mesure immunologique des D-dimères n'est pas perturbée mais elle peut être diminuée par la prise d'AOD comme de tout autre anticoagulant. PDF : produit de dégradation de la fibrine ; AT : antithrombine ; dRVVT : test au venin de vipère Russel diluée ; PCa : protéine C activée ; PS : protéine S ; RPCA : résistance à la protéine C activée.

Thrombophilies héréditaires

- **Mutation gain de fonction :**

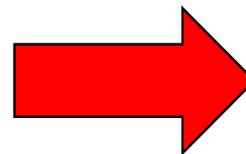
- Facteur V Leiden
- Prothrombine G20210A



Analyse génétique donc
pas d'interférence des
AOD

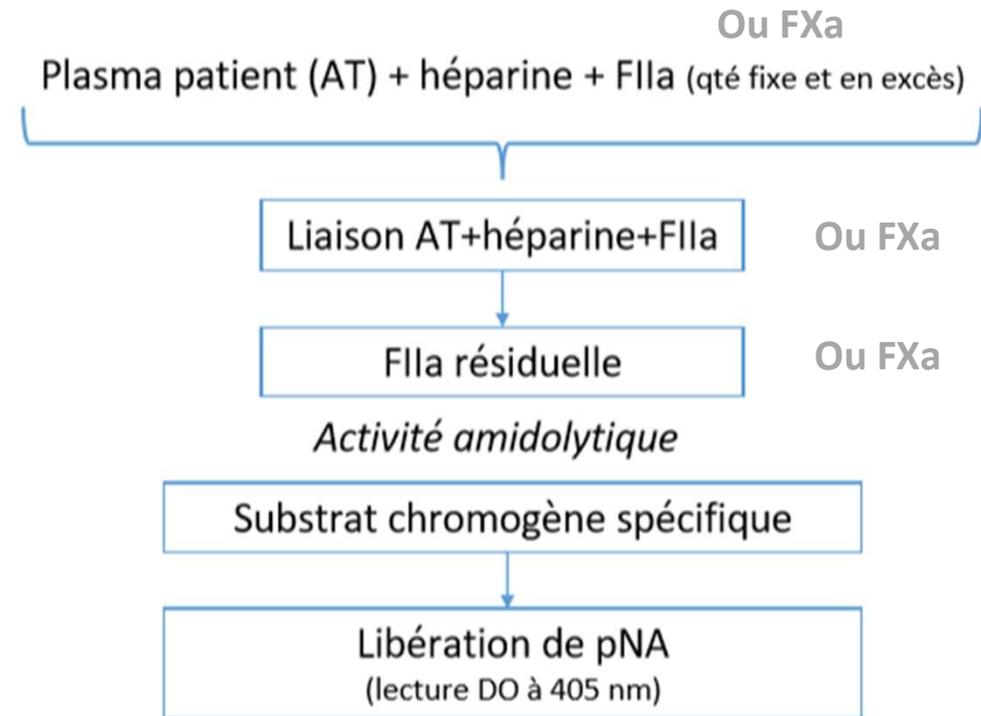
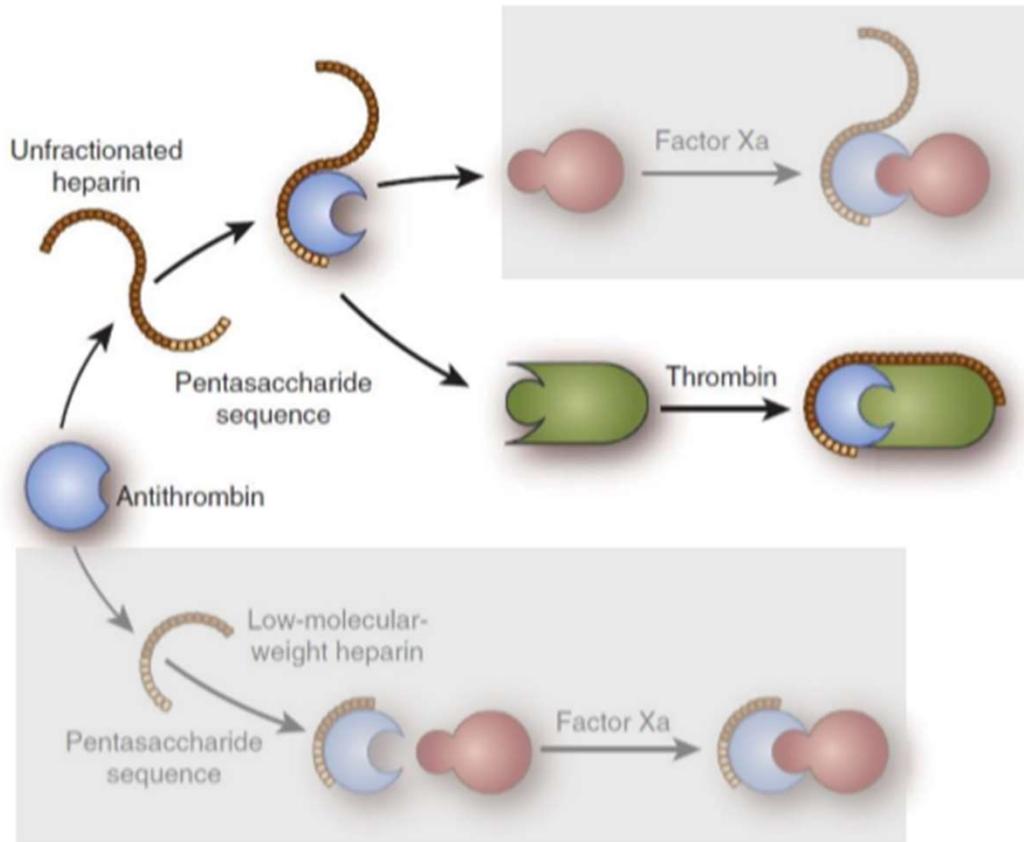
- **Mutation perte de fonction :**

- Antithrombine
- Protéine C
- Protéine S



Tests de 1^{ère} intention
basés sur des temps de
coagulation
INTERFERENCE !

Méthode de dosage de l'AT : activité cofacteur de l'héparine



La quantité de pNa produite est inversement proportionnelle à la quantité d'antithrombine plasmatique

Valeur de référence : 80-120%

Interférences : Hem, Ict, lip

Méthode de dosage de l'AT : activité cofacteur de l'héparine

Activité cofacteur de l'héparine => Détection de TOUS les types de déficits, acquis et constitutionnels en antithrombine

Tableau I. Les différents types de déficits en inhibiteurs de la coagulation

Déficits en antithrombine	Type I	Type IIRS	Type IIHBS	Type IIPE
→ Activité cofacteur de l'héparine	↓	↓	↓	« limite »
Activité progressive	↓	↓	N	« limite »
Antigène	↓	N	N	« limite »

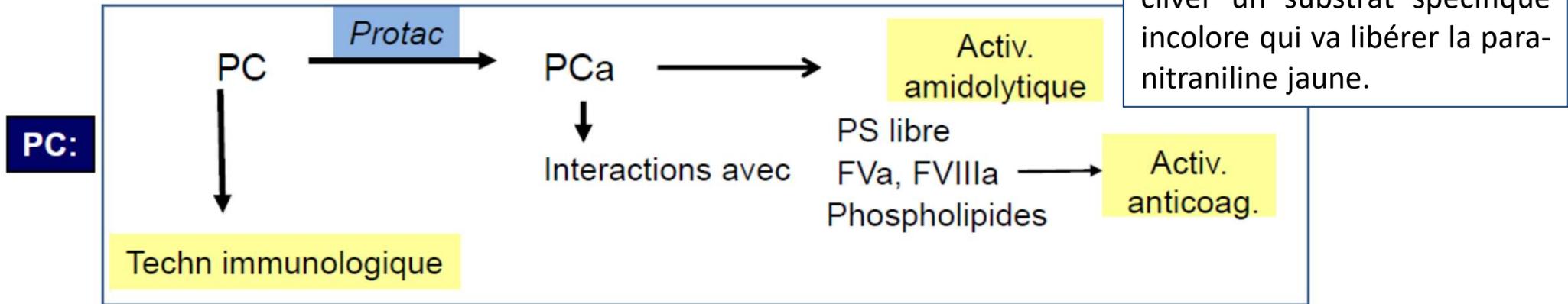
RS : reactive site

HBS : *heparin-binding site*

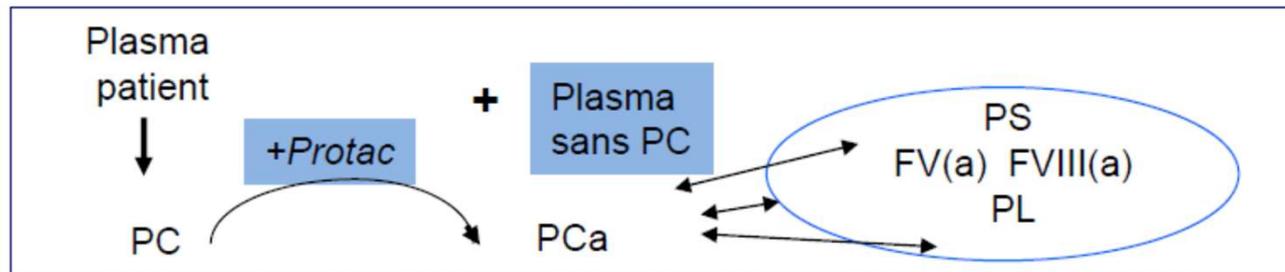
PE : pleiotropique

Déficit en Protéine C

Protac = enzyme extraite du venin d'Agikstrodon



Ex: mesure activité anticoagulante: **TCA** sur:



Val référence adulte: 70-140%

PC activée + FVa bovin (pour être indépendant du FV du patient) + agent neutralisant l'héparine.
Plasma déficient, on mesure un allongement du TCA

Déficit en Protéine C

	Type I	Type II	
		AC	AM
Antigène (%)	< 70	70-130	70-130
Activité amidolytique (%)	< 70	70-130	< 70
→ Activité anticoagulante (%)	< 70	< 70	< 70

AC : activité anticoagulante ; AM : activité amidolytique

Type I : Déficit quantitatif

Mutations non-sens +++

Délétions ou insertion < 10%

Autosomique dominant ou récessif

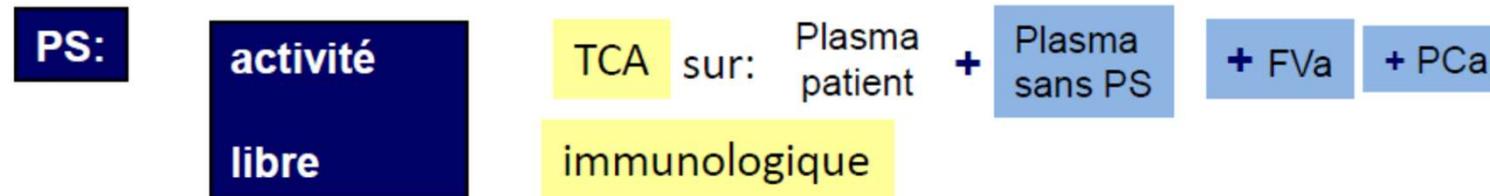
Type II : Déficit qualitatif (rares ≈ 20%)

IIAC : anticoagulante (anomalie site actif)

IIAM : amidolytique : anomalie dans région autre que celle du responsable du fonctionnement du système de la PC

Déficit en protéine Protéine S

○ Protéine S activité : dépistage



Val référence adulte: H >60% F <50ans: >50% F >50 ans >55%

- **Mesure du degré d'allongement du TCA induit par la PS du plasma du patient** dans un système qui comporte plasma normal déficient en PS, de la PCa et du FVa bovin.

○ Protéine S Libre : dosage antigénique

Déficit en Protéine S

- **Valeurs de référence :**

- Hommes > 60%
- Femmes (< 50 ans) : > 50%
- Femmes (> 50 ans) : > 55%

	Quanti	Quali*
Protéine S libre (%)	< 70	70-130
Activité anticoagulante (%)	< 70	< 70

* Risque thrombotique plus faible?

- **Déficit en PS**

- **Type I** : Déficit quantitatif
- **Type II** : Déficit qualitatif
- **Type III** : Déficit qualitatif avec diminution de la forme libre de PS mais taux PS total normal

(Attention syndrome inflammatoire car \uparrow C4BP \Rightarrow \downarrow PS activité anticoagulante)

Interférence des AOD avec le bilan de thrombophilie

Review

Inherited Thrombophilia in the Era of Direct Oral Anticoagulants

Lina Khider ^{1,2,3}, Nicolas Gendron ^{2,3,4}  and Laetitia Mauge ^{4,5,*}

- **Comment rechercher un déficit en AT, PC ou PS ou un LA chez un patient sous AOD ?**



Système de neutralisation	Avantages et inconvénients	Melicine S et al., Ann Biol Clin, 2022
 <p>DOAC-Stop® (Haematex Research)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Normalise dRVVT (dépistage et confirmation), aPTT-LA Plasma de patients traités : apixaban et rivaroxaban [17, 19, 20], edoxaban [17, 19], dabigatran [17, 19] Plasma enrichi : apixaban [17], rivaroxaban [15, 17], edoxaban [17], dabigatran [17, 66] ✗ Neutralisation incomplète possible Plasma de patients traités : apixaban et rivaroxaban [20] ✗ Possible faux-négatif en cas de LA faiblement positif Plasma de patients ne recevant pas d'anticoagulant : [20] 	
 <p>DOAC-Remove® (5-Diagnostics)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Normalise dRVVT (dépistage et confirmation), aPTT-LA, SCT Plasma de patients traités : apixaban, rivaroxaban [23, 24, 67], edoxaban [23], dabigatran [24] ✗ Neutralisation incomplète possible Plasma de patients traités : apixaban [24, 67], rivaroxaban [24, 67] ✗ Possible interférence sur le dRVVT, y compris avec des concentrations d'AOD inférieures au seuil de détection Plasma de patients traités : apixaban, rivaroxaban, dabigatran [24] 	
<p>Charbon activé</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Normalise dRVVT et SCT dépistage et confirmation Plasma de patients traités : apixaban, rivaroxaban [68] ✗ Neutralisation incomplète possible Plasma de patients traités : apixaban [68] ✗ Possible faux-négatif en cas de LA faiblement positif Plasma patients ne recevant pas d'anticoagulant : [68] 	
 <p>DOAC-Filter®, (Diagnostica Stago)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Normalise dRVVT (dépistage et confirmation) et SCT Plasma de patients traités : apixaban, rivaroxaban [25] ✓ Pas d'influence sur les tests de contrôle de LA (négatif et positif) Plasma enrichi : apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran [16] ✗ Neutralisation incomplète possible Plasma enrichi : apixaban [16] 	
 <p>Idarucizumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Normalise dRVVT (dépistage et confirmation), aPTT-LA Plasma enrichi : dabigatran [14, 66] 	
<p>dRVTL-LS/dRVTL-LR (Haematex)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Meilleure spécificité de détection de LA en comparaison au réactif STA®-Sta clot dRVVT (dépistage et confirmation) (Stago) ✗ Sensibilité réduite Plasma de patients traités : [28] 	
 <p>TSVT/ET</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Le TSVT n'est pas influencé par la présence de rivaroxaban dans le diagnostic de LA Plasma enrichi : AOD [29, 69] ✓ Le TSVT et l'ET sont validés pour la détection de LA chez les patients non anticoagulés et également ceux anticoagulés par anti-Xa ou AVK Plasma de patients traités : [32] 	

Stratégie de neutralisation ex vivo des AOD

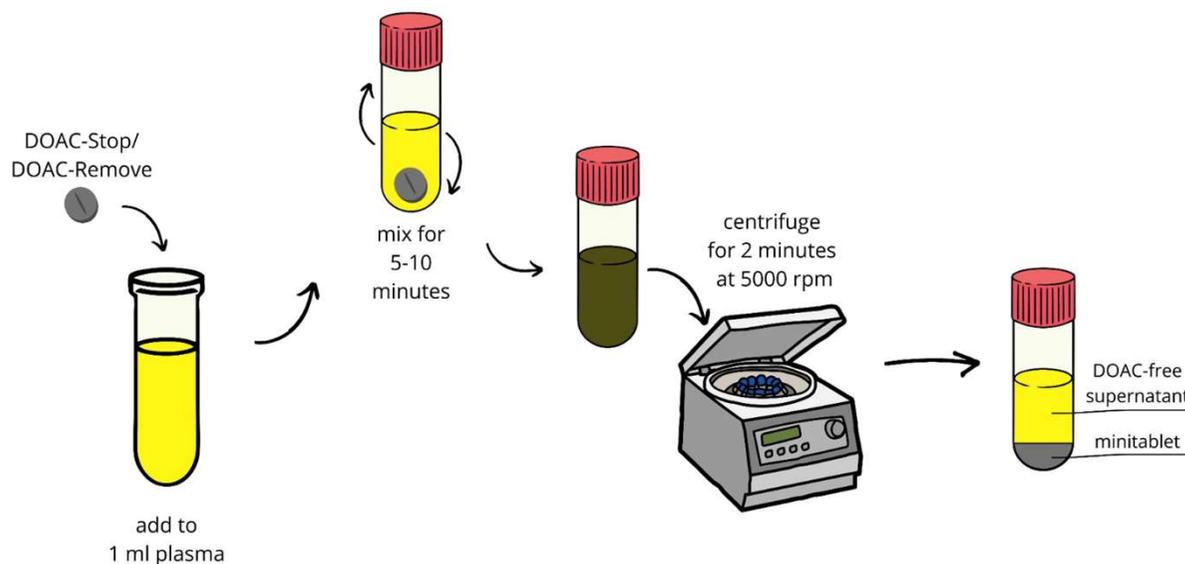
1. Pastille de charbon DOAC Remove

Pastilles du charbon actif qui permettent d'éliminer ex vivo les AOD anti-Xa dans le plasma du patient.

A utiliser lorsqu'une surveillance d'une activité anti-Xa est indispensable chez un patient qui a à la fois un AOD anti-Xa (traitement récent par apixaban ou rivaroxaban) et un traitement par héparines HNF, en accord avec le biologiste.

Mode opératoire :

- Mettre une pastille de charbon dans le plasma du patient et laisser incuber pendant 30min.
- Centrifuger et récupérer le surnageant
- Réaliser la mesure de l'activité anti-Xa.



Stratégie de neutralisation ex vivo des AOD

1. Pastille de charbon DOAC Remove

Pastilles du charbon actif qui permettent d'éliminer ex vivo les AOD anti-Xa dans le plasma du patient.

A utiliser lorsqu'une surveillance d'une activité anti-Xa est indispensable chez un patient qui a à la fois un AOD anti-Xa (traitement récent par apixaban ou rivaroxaban) et un traitement par héparines HNF, en accord avec le biologiste.



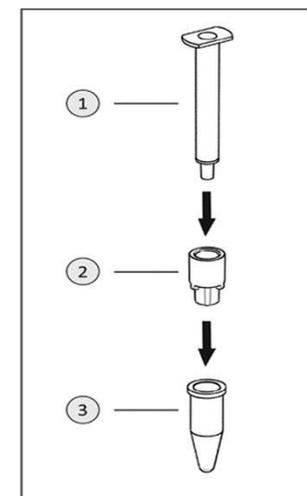
2. Adsorbant DOAC Stop

Pastilles du charbon actif

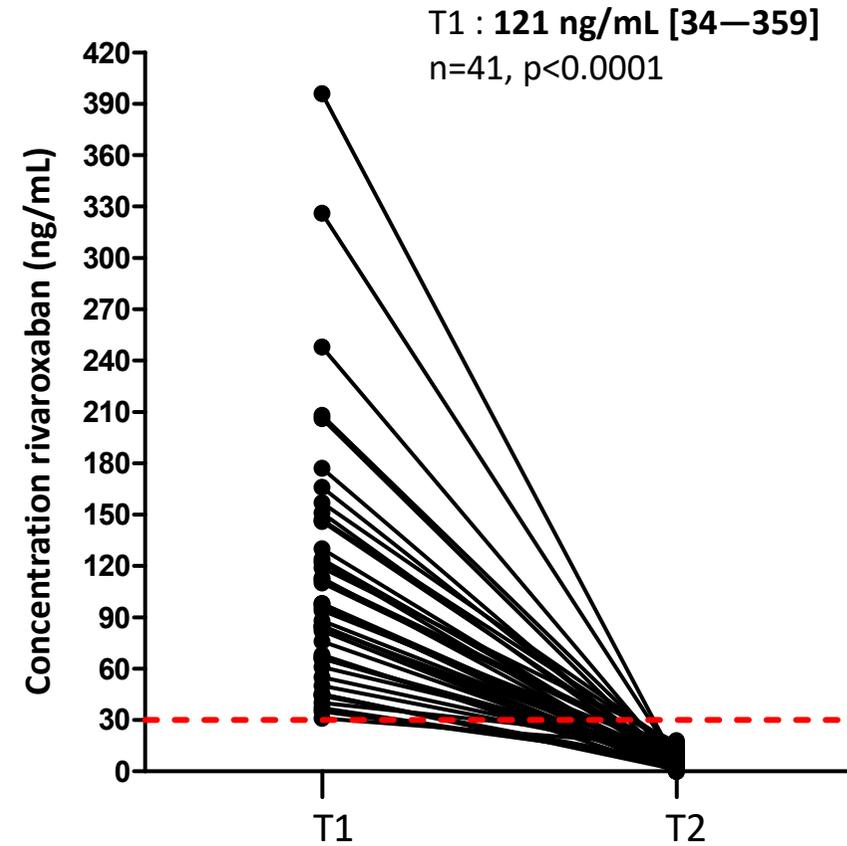
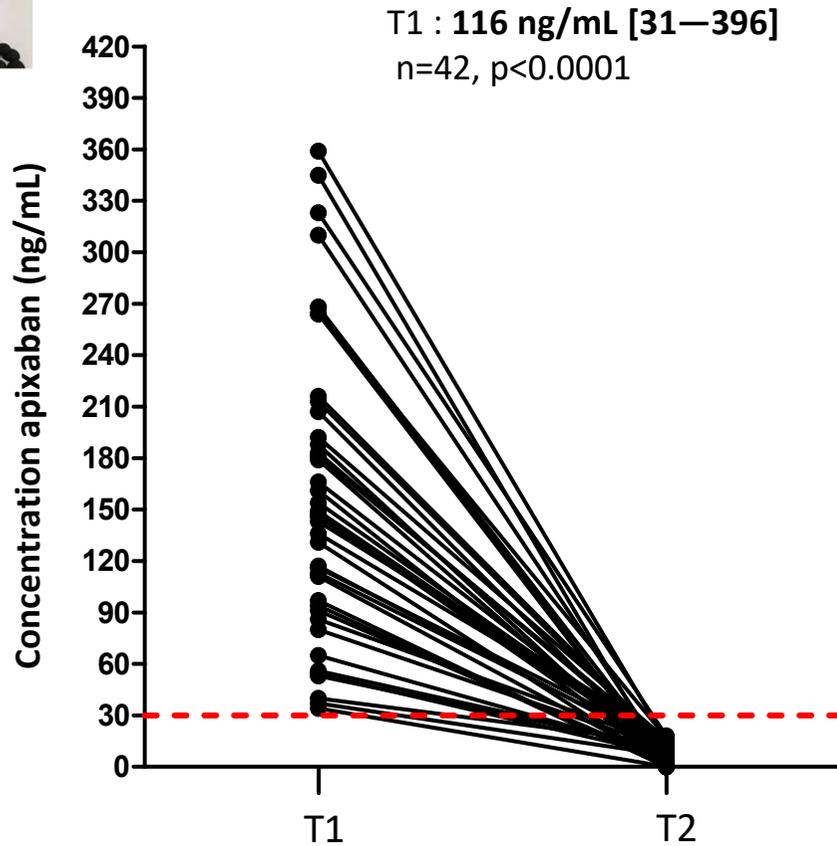


2. Filtre DOAC-Filter

Filtre



Stratégie de neutralisation ex vivo des AOD : DOAC-Remove



➔ DOAC-Remove neutralise efficacement l'apixaban et le rivaroxaban

Interférence des AOD avec le bilan de thrombophilie

Review

Inherited Thrombophilia in the Era of Direct Oral Anticoagulants

Lina Khider ^{1,2,3}, Nicolas Gendron ^{2,3,4}  and Laetitia Mauge ^{4,5,*}

○ Comment rechercher un déficit en AT, PC ou PS ou un LA chez un patient sous AOD ?

✓ **Charbon actif ?!**

✓ **OUI** pour **recherche de LA**

- **Résultats favorables pour AT, PC, PS** (travaux en cours...)

○ En attendant :

Favre R et al, Blood Coag Fibrin 2021

- **Réactif d'antithrombine en fonction de l'AOD**
- **Doser la PC activité amidolytique** mais risque de manquer déficit qualitatif
- **Doser la protéine S libre** mais risque de manquer déficit qualitatif

Peut-on réaliser un bilan de thrombophilie sous AOD ?

- **NON sauf en centre expert !** (CH ou CHU)
 - ou à distance de tout traitement anticoagulant
 - ou après un relais HBPM d'au moins 3 jours
- } Stratégies « risquées »

☐ Thrombophilie constitutionnelle :

- **Inhibiteurs naturel : tests de dépistage surestimés** (\pm en fonction du réactif)
 - AT : risque de **faux négatifs**
 - PC : risque de **faux négatifs**
 - PS : risque de **faux négatifs**
 - Mutation FVL : **pas d'effet des AOD**
 - Mutation FII G20210A : **pas d'effet des AOD**

➔ On ne peut pas conclure à un bilan normal sous AOD

Peut-on réaliser un bilan de thrombophilie sous AOD ?

- **NON sauf en centre expert !** (CH ou CHU)

- ou à distance de tout traitement anticoagulant
- ou après un relais HBPM d'au moins 3 jours

} Stratégies « risquées »

- **Thrombophilie acquise :**

- **SAPL**

- **ACC : risque faux positifs +++**
- **Anticardiolipine : pas d'effet des AOD**
- **Anti-Beta-2-GPI : pas d'effet des AOD**

- **Syndrome myéloprolifératif :**

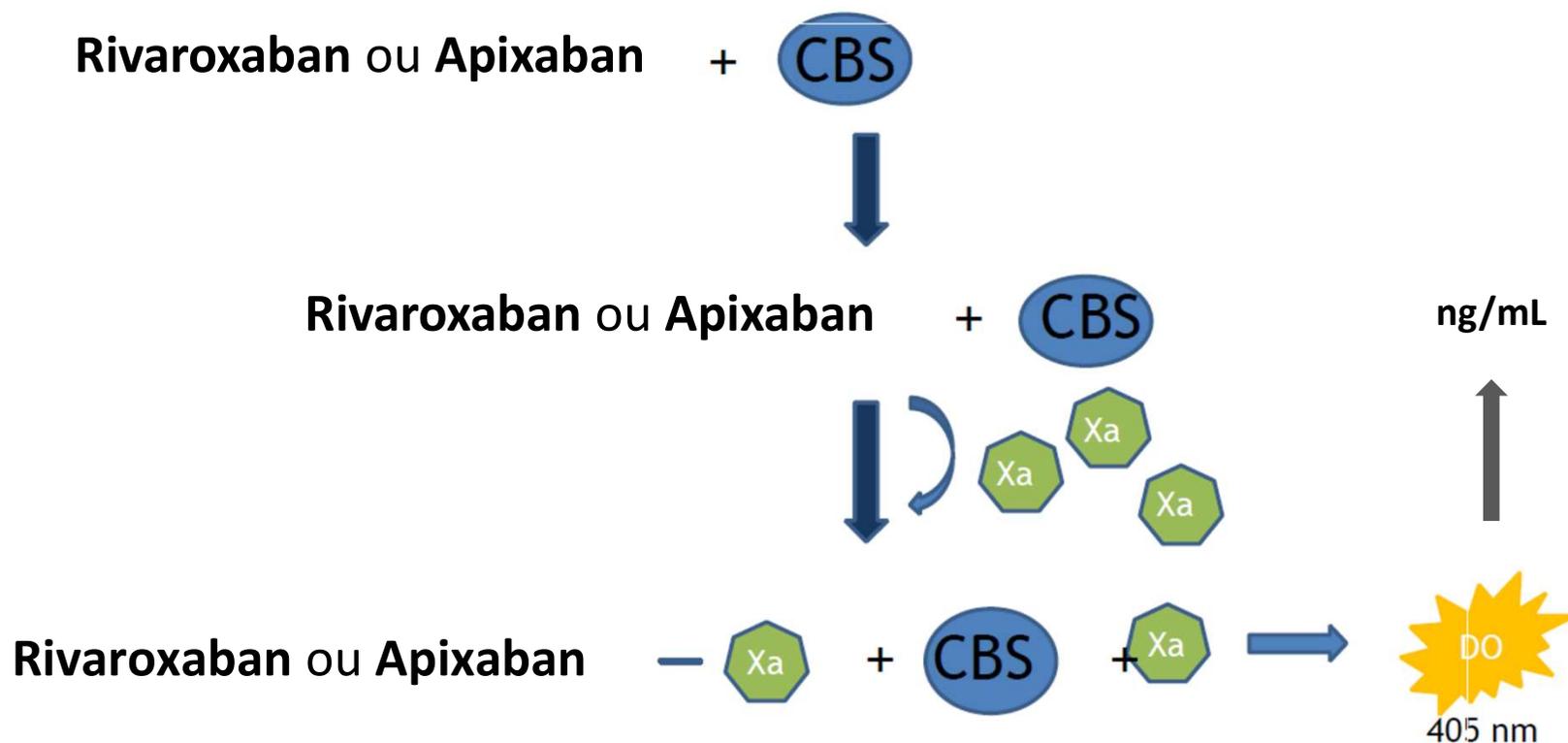
- **JAK2 : pas d'effet des AOD**

- **Hémoglobinurie paroxysitique nocturne**

- **Recherche clone HPN : pas d'effet des AOD**

Interférence des AOD sur l'activité anti-Xa HNF

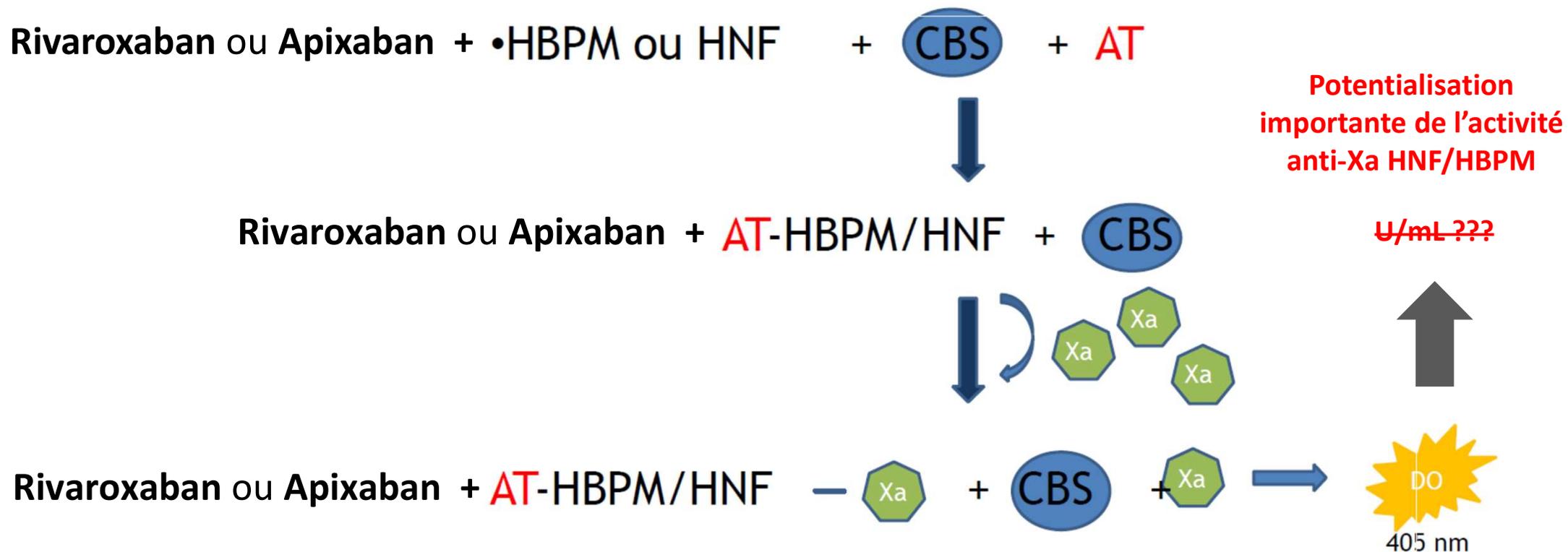
- ❑ Apixban ou rivaroxaban en **ng/mL**
- ❑ **Activité anti-Xa**: Calibrants et contrôles spécifique pour apixaban ou rivaroxaban



Interférence des AOD sur l'activité anti-Xa HNF

❑ Apixban ou rivaroxaban en **ng/mL**

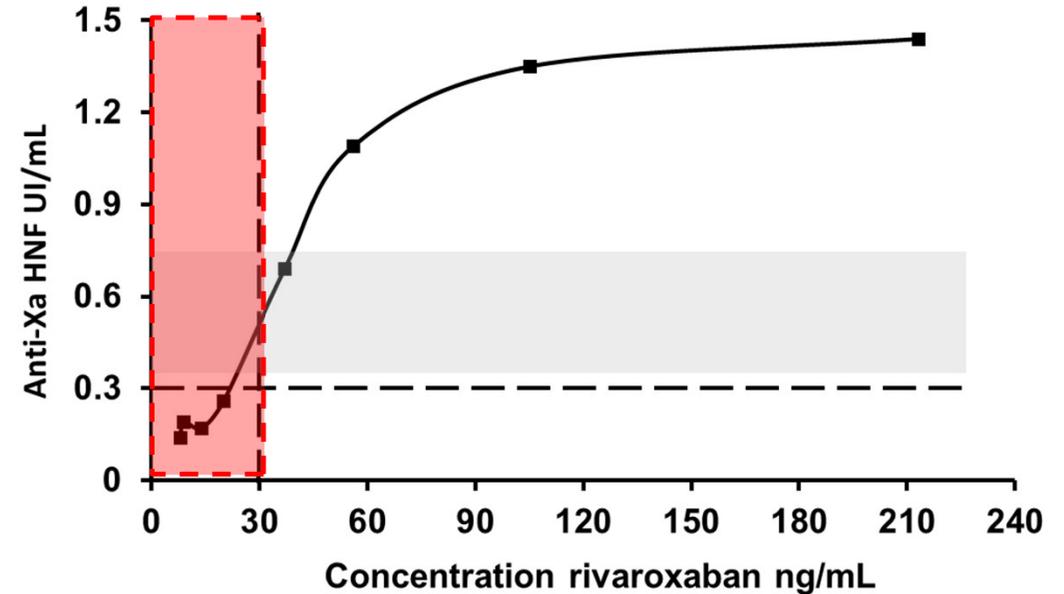
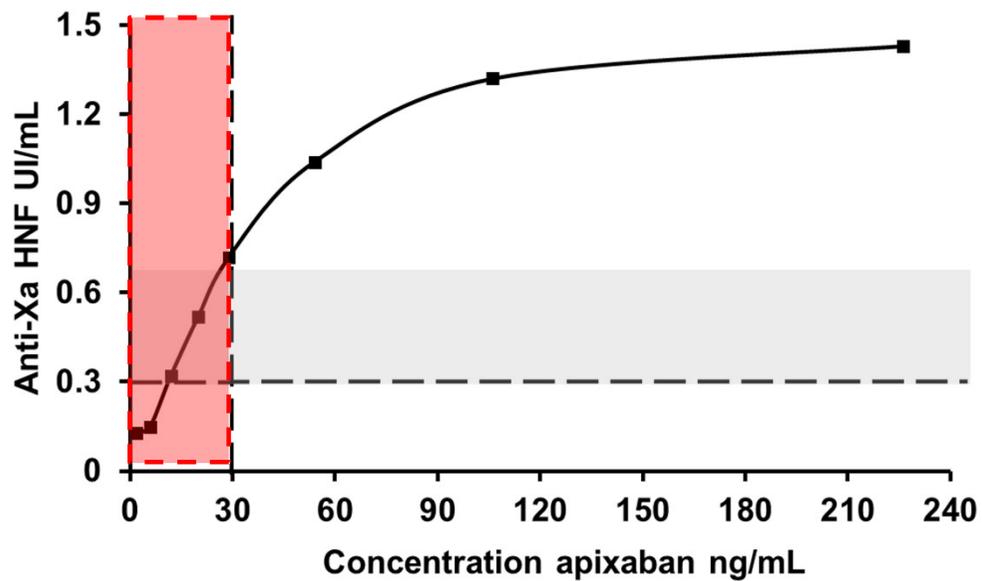
❑ **Activité anti-Xa**: Calibrants et contrôles spécifique pour apixaban ou rivaroxaban



Le réactif ne fait pas la différence entre les activités anti-Xa venant de différentes molécules !!!

Attention aux interférences lors de relais HNF

Interférence des AOD sur l'activité anti-Xa HNF

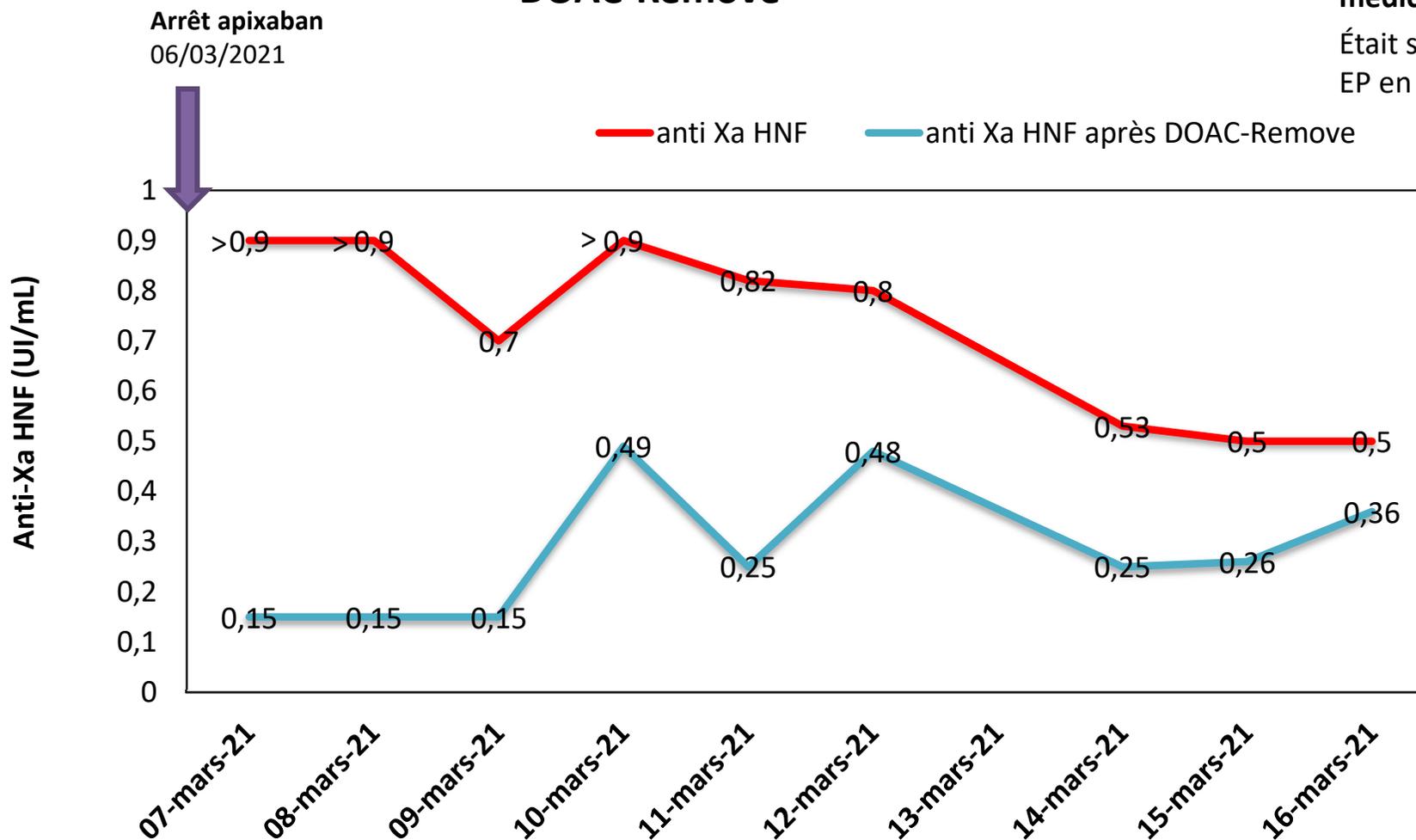


➔ Taux d'AOD <30 ng/mL interfère significativement sur l'activité anti-Xa HNF !

Interférence des AOD sur l'activité anti-Xa HNF

Courbe d'évolution de la mesure de l'activité anti-Xa HNF avant et après DOAC-Remove

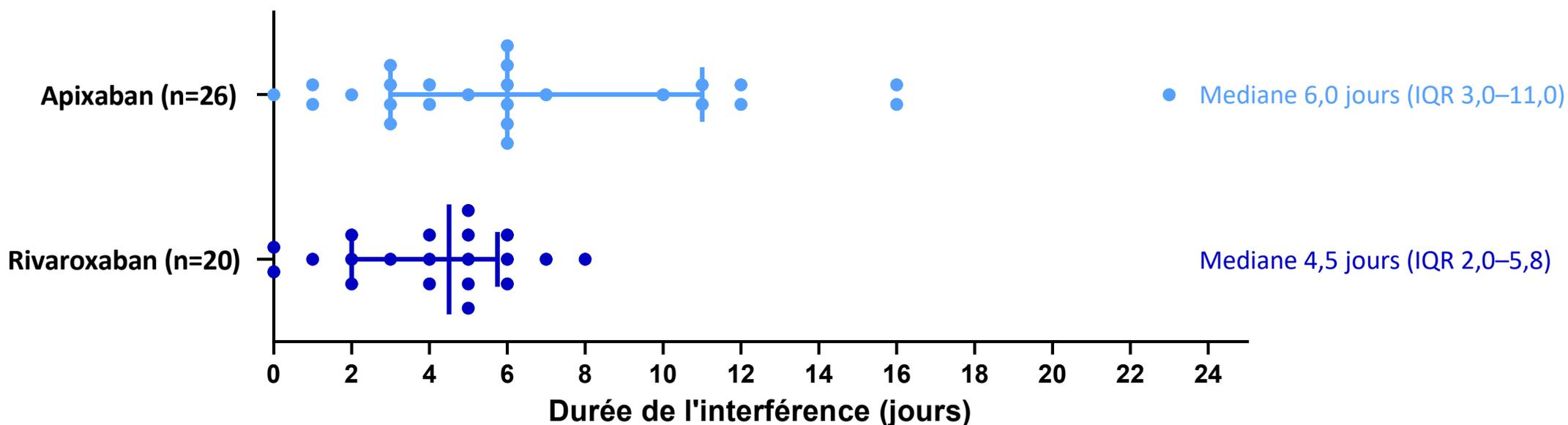
Patient hospitalisé en réanimation médical pour SDRA COVID-19
Était sous apixaban 5mg x 2/ jour pour EP en novembre 2018



Interférence des AOD sur l'activité anti-Xa HNF

□ Durée d'interférence de l'AOD sur le dosage l'anti-Xa HNF

Interférence = Mesure avant – mesure après > 2,8 x écart type



- Au total 31 (69,4%) patients **avaient une interférence > 3 jours**
- En proportion, davantage de patients traités par apixaban avaient une **durée d'interférence > 5 jours** (57,7% v 25,0%, $p=0,023$)

Les AOD et bilans d'hémostase : ce qu'il faut retenir !

Les AOD modifient la majorité tests d'hémostase de routine et spécialisés

ROUTINE :

- **Pas de surveillance de l'activité anticoagulante des AOD** à l'initiation, ni dans le suivi et ni pour adapter la posologie
- **Pas de TP et/ou TCA sous AOD**
 - Un bilan normal ne permet d'exclure le risque hémorragique.
 - Un bilan anormal n'est pas interprétable
- Intérêt du charbon actif à confirmer pour les relais héparines HNF

THROMBOPHILIE :

- **Recherche d'AT, PC et PS et recherche de LA non réalisable sous AOD**
- **Pas modification des recherches génétiques ou des recherches d'anticorps (en phase solide)**
 - Recherche de déficit en AT réalisable en fonction du réactif
 - Doser la PC activité amidolytique mais risque de manquer déficit qualitatif
 - Doser la protéine S libre mais risque de manquer déficit qualitatif
 - ✓ Intérêt du charbon actif à confirmer pour la recherche déficit en AT, PC et PS.
 - **Recherche de LA réalisable avec utilisation de charbon actif +++**



- **Biologie sous AOD = surcout avec des tests non remboursés à la nomenclature !**

- **Il est recommandé d'adresser les patients dans un centre expert de thrombose agréé +++ → Thrombose.HEGP@aphp.fr**



Hôpital européen
Georges-Pompidou
AP-HP



WORLD THROMBOSIS DAY
13 OCTOBER

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS



Thrombose.HEGP@aphp.fr



@Gendronnico - nicolas.gendron@aphp.fr



IThEM
UMR_S1140



Université
Paris Cité

Monsieur S, 47 ans

- ↓ En 2018 : EP+TVP non provoquée à 45 ans
- ↓ Pas d'autre ATCD médicaux, IMC à 24 kg/m²
- ↓ ATCD familiaux : Père non connu. Mère TVP à 30 ans et EP à 60 ans sans plus de précision (peu de contact avec fils). Sœur de 46 ans mais pas de contact depuis 15 ans avec.
- ↓ Traité 6 mois par rivaroxaban

Bilan de thrombophilie sous rivaroxaban :

Antithrombine à 108 %

PC activité amidolytique à 81%

PS libre à 113 %

Mutation FV Leiden Hétérozygote

Mutation FII G20210A négative

ACC négative, anticorps anticardiolipine et anti-Beta-2-GPI négatifs

Monsieur S, 47 ans

- En juin 2020 : **EP bilatérale proximale au niveau des artères pulmonaires segmentaires et sous-segmentaires de gravité faible (sPESI 0), avec thromboses artérielles du membre inférieur droit associées** (thrombose étendue de l'artère iliaque primitive droite et des artères iliaques interne et externe)
- Pas de facteur déclenchant. COVID-19 négatif.
- Traité initialement par tinzaparine mais pas d'argument pour néoplasie.

Bilan de thrombophilie réalisé à l'HEGP sous Tinzaparine

- Antithrombine : 100 %
- PC activité : 65%**
- PS activité : 80 %
- Mutation FV Leiden Hétérozygote**
- Mutation FII G20210A négative
- ACC négative, anticorps anticardioline et anti-Beta-2-GPI négatifs
- JAK2 négatif
- HPN négatif

Monsieur S, 47 ans

↓ PC activité : 65%

↓ PC activité amidolytique : 81 %

↓ PC antigène : 77 %

↓ Etude du gène PROC : Profil en faveur de la présence à l'état hétérozygote d'une substitution qui induit la transformation p.(Phe118Leu). Cette mutation, très probablement délétère, a été rapportée dans la littérature, associée à un déficit de type I.

→ Traitement au long cours par Rivaroxaban 20 mg