



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Interférences associées aux inhibiteurs du facteur XIa, l'asundexian et le milvexian, dans les tests d'hémostase de routine et spécialisés, et leur réversion par adsorption sur charbon activé
Interferences associated with the factor XIa inhibitors asundexian and milvexian in routine and specialized coagulation assays and their removal by activated charcoal-based adsorbents

Buckley GT, Crowley MP, Harte JV.
J Thromb Haemost 2025 ; 23 : 2819-29.

Analyse commentée réalisée par Victor-Emmanuel BRETT

Date de publication : 23 juillet 2026

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

L'inhibition du facteur XI/XIa (FXI/FXIa) est une nouvelle stratégie d'anticoagulation prometteuse pour la prévention du risque thromboembolique, tout en réduisant le risque hémorragique associé à l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) anti-IIa ou Xa actuels. Toutefois, comme ces derniers, ces nouvelles molécules peuvent interférer avec les tests d'hémostase. Cette étude vise à évaluer, à doses thérapeutiques et supratherapeutiques, l'impact de deux inhibiteurs oraux du FXIa (asundexian, milvexian) sur un large panel de tests de coagulation et à déterminer si l'adsorption par charbon activé (charbon actif, DOAC-Stop) permet de s'en affranchir.

METHODES

Du plasma commercial standard et du plasma pauvre en plaquettes prélevé chez 25 individus sains ont été additionnés *in vitro* d'asundexian ou de milvexian afin de reproduire des concentrations thérapeutiques (1 000-4 000 ng/mL) (1,2) et supratherapeutiques (10 000 ng/mL). Les examens d'hémostase usuels (TP, TCA, fibrinogène, mesure des facteurs) et spécialisés (lupus anticoagulant, protéines C et S, résistance à la protéine C activée - Test ProC Global, facteur Willebrand) ont été mesurés sur des analyseurs Sysmex (CN-6000, CS-2500) pour apprécier l'impact des anti-XI. Les échantillons ont ensuite été traités par du charbon actif brut ou DOAC-Stop afin d'apprécier la réversion de l'anticoagulant sur ces tests d'hémostase.

RÉSULTATS

Les inhibiteurs du FXIa n'ont montré aucune interférence avec les tests explorant la voie extrinsèque (TP, facteurs II, V, VII, X), avec la mesure du fibrinogène (Clauss), les tests chromogéniques ou immunologiques (antithrombine, protéine C/S, facteur Willebrand). En revanche, ils constituent une interférence analytique importante pour les facteurs de la voie endogène, de façon dose-dépendante : le TCA est significativement allongé (+159-257 %) et les activités coagulantes des facteurs VIII, IX, XI et XII sont sous-estimées (**Tableau 1**). Le test de résistance à la protéine C activée reste interprétable à 1000 ng/mL, mais devient ininterprétable à 4000 ng/mL.

L'adsorption des anti-FXI/FXIa par le charbon corrige complètement ces interférences, en rétablissant les valeurs du TCA et des facteurs de la voie endogène à leurs valeurs attendues pour toutes les concentrations testées.

Tableau 1 : Impact des inhibiteurs du FXIa sur les tests de coagulation.

Paramètres impactés	Paramètres insensibles
Temps de céphaline avec activateur	Temps de prothrombine et facteurs II, V, VII, X
Activités des facteurs VIII, IX, XI et XII	Mesure du fibrinogène (méthode de von Clauss)
Résistance à la protéine C activée	Antithrombine et protéine C (chromogéniques)
	Protéine S libre et VWF (immunoturbidimétriques)
	Recherche d'anticoagulant lupique (DRVVT)

AVIS D'EXPERT

Cette étude apporte des données sur les interférences analytiques sur les tests d'hémostase des nouveaux anticoagulants ciblant le facteur XIa (asundexian et milvexian). Si les premiers résultats des études cliniques concernant leur efficacité sont variables (décevants pour OCEANIC-AF et LIBREXIA, encourageants pour OCEANIC-STROKE), les laboratoires de biologie médicale doivent impérativement anticiper l'impact analytique de ces médicaments. Les résultats sont cohérents avec leurs propriétés pharmacologiques : en inhibant directement le FXIa, ces molécules perturbent spécifiquement et massivement les tests dépendants de la voie intrinsèque de la coagulation. Cela génère un allongement dose-dépendant du TCA et des déficits d'activité marqués pour les facteurs VIII, IX, XI et XII. Comme attendu, la réduction d'activité la plus drastique concerne logiquement le facteur XI. L'analyse comparative révèle par ailleurs que le milvexian exerce des interférences légèrement plus prononcées que l'asundexian sur ces paramètres. Il est à noter que l'impact des dilutions sérielles lors de la mesure des facteurs de la voie endogène, qui limiterait théoriquement l'effet de l'anti-XI sur l'activité mesurée, n'est pas abordé dans cette étude. L'étude valide aussi l'absence d'impact sur la mesure du TP, des facteurs de la voie exogène et du fibrinogène, mais également sur des tests spécialisés : activité du facteur Willebrand, bilan de thrombophilie constitutionnelle (activités anticoagulantes de l'antithrombine, de la protéine C et de la protéine S libre) ou acquise (recherche de lupus anticoagulant utilisant le DRVVT).

Enfin, ce travail valide l'utilisation du charbon actif pour adsorber ces médicaments, neutraliser l'interférence analytique des anti-XIa et corriger les temps de coagulation. Cependant, une réserve

s'impose : en l'absence de tests de mesure spécifiques et calibrés pour ces deux médicaments et de seuil défini de pertinence clinique pour ces molécules, il est impossible d'exclure formellement la persistance d'interférences résiduelles dans tous les cas. De plus, il convient de souligner les limites inhérentes au *design in vitro* de cette étude : l'utilisation de plasmas de donneurs sains chargés en médicaments ne reproduit pas parfaitement la complexité physiologique des échantillons prélevés chez des patients traités *in vivo*, notamment en l'absence de métabolisme des médicaments.

Les résultats obtenus après adsorption devraient être accompagnés d'un commentaire précisant la méthode utilisée, afin de garantir une décision clinique sûre, notamment en cas d'urgence. En conclusion, bien que ces résultats prometteurs nécessitent une validation *ex vivo* sur des échantillons de patients issus de cohortes réelles, ils offrent dès à présent un cadre analytique informatif pour les laboratoires.

RÉFÉRENCES

1. Kubitza D, Heckmann M, Distler J, Koechel A, Schwerts S, Kanefendt F. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of BAY 2433334, a novel activated factor XI inhibitor, in healthy volunteers: A randomized phase 1 multiple-dose study. *Br J Clin Pharmacol* 2022 ; 88 : 3447-62.
2. Perera V, Abelian G, Li D, Wang Z, Zhang L, Lubin S, *et al.* Single-Dose Pharmacokinetics of Milvexian in Participants with Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared with Healthy Participants. *Clin Pharmacokinet* 2022 ; 61 : 857-67.