

Antidotes spécifiques des anticoagulants oraux directs

V. Amos Aegerter, P.-Y. Lovey, J. Beney, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

Introduction

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont apparus sur le marché il y a une dizaine d'années. En Suisse, les molécules disponibles sont le rivaroxaban, l'apixaban, l'édoxaban (anti-Xa) et le dabigatran (anti-IIa). Durant plusieurs années, aucun antidote spécifique n'était disponible. En cas d'hémorragie sévère ou de procédure invasive urgente, des stratégies non spécifiques étaient mises en œuvre. En 2016, l'idarucizumab, un antagoniste du dabigatran, a été commercialisé. Fin 2020, l'andexanet alfa a reçu une autorisation à durée limitée comme antidote pour le rivaroxaban et l'apixaban, mais pas pour l'édoxaban.

Définition

Une hémorragie est fréquemment définie comme majeure si un ou plusieurs critères suivants est rempli : 1. hémorragie fatale, 2. hémorragie manifeste avec une baisse du taux d'hémoglobine d'au moins 20 g/L ou nécessitant la transfusion d'au moins 2 unités de culots érythrocytaires, 3. hémorragie dans un site anatomique critique (par exemple intracrânien, rétro-péritonéal).

Epidémiologie des saignement graves

Les saignements majeurs sous AOD ont une incidence annuelle $\leq 4\%$ [1]. La mortalité due à une hémorragie intracrânienne aiguë est élevée, avec une prévalence de 36-48% [1,2]. Dans ce contexte, la mise en œuvre de protocoles de prise en charge sûrs et efficaces est cruciale.

Antidotes spécifiques

Depuis l'enregistrement de l'idarucizumab et de l'andexanet alfa, peu de littérature a été publiée sur l'expérience hors des études cliniques. Pour l'idarucizumab, ces données sont non concordantes quant à l'efficacité et à la sécurité d'utilisation. Un nombre d'événements thrombotiques et un taux de mortalité plus élevé qu'attendu ont été soulevés. Pour l'andexanet alfa, des données comparatives avec le concentré de complexe prothrombinique à 4 facteurs (PCC4) ont récemment été publiées. Toutefois, les comparaisons sont encore peu nombreuses. Le rôle de ces antidotes en pratique n'est donc pas encore bien cerné [3]. Plusieurs sociétés ont publié des recommandations concernant l'antagonisation de l'anticoagulation dans différentes situations cliniques.

Andexanet alfa (Ondexxya®)

Les études de phase III randomisées, en double aveugle et contrôlées versus placebo, Annexa-A (64 patients) et Annexa-R (80 patients), ont montré chez des volontaires sains une diminution de l'activité anti-Xa de 90% lors de la perfusion d'andexanet alfa versus de 20 à 45% avec le placebo [3].

L'étude de phase IIIb/IV Annexa-4, non contrôlée versus placebo, non aveugle à un seul bras (administration d'andexanet alfa) a inclus 352 patients (âge moyen : 77 ans) avec saignement majeur aigu (intracrânien : 227 patients, gastro-intestinal : 90 patients) sous rivaroxaban ou apixaban. Cette étude a mis en évidence une diminution de l'activité anti-Xa de 92% pour le rivaroxaban (IC 95% : 88-94) et l'apixaban (IC 95% : 91-93). La mortalité à 30 jours était de 14% et 10% des patients inclus ont eu au moins un événement thrombo-embolique dans les 30 jours post-perfusion d'andexanet alfa.

Idarucizumab (Praxbind®)

L'étude de phase III non contrôlée versus placebo (Re-verse AD), non aveugle à un seul bras (administration d'idarucizumab), a inclus 503 patients (âge médian : 78 ans) selon deux groupes : A) patients avec saignement grave incontrôlable et B) patients nécessitant une procédure invasive urgente. Dans le groupe A, le temps médian pour la cessation du saignement était de 2.5 h. Dans le groupe B, le temps médian pour l'initiation de l'intervention urgente était de 1.6 h. Un événement indésirable sérieux (arrêt cardiaque, AVC ischémique, atteinte rénale, état confusionnel) est survenu chez 23.3% des patients dans les 5 jours post-administration d'idarucizumab. La mortalité à 30 jours était de 13.5% (groupe A) et de 12.6% (groupe B).

Redémarrage de l'anticoagulation

La reprise de l'anticoagulation dépend de plusieurs paramètres. La littérature mentionne : gravité du saignement, risque de saignement récurrent, risque thrombotique, préférence du patient. Dans les études sur l'idarucizumab et l'andexanet alfa, chez les patients redémarrant une anticoagulation, le délai de reprise s'est échelonné entre 3 et 90 jours [3].

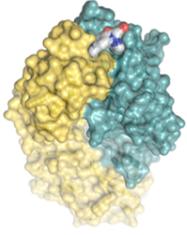
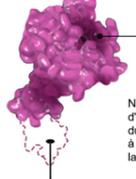
	Idarucizumab	Andexanet alfa
Structure	Fragment d'Ac monoclonal humanisé anti-dabigatran  Image fournie par Boehringer-Ingelheim	Protéine humaine modifiée du facteur Xa (FXa) inactive  Ne présente pas d'activité catalytique du facteur Xa grâce à la conversion de la sérine en alanine S'oppose aux effets anticoagulants en supprimant le domaine GLA : empêche la protéine de se lier au complexe prothrombinase Image fournie par Alexion Pharma
Indication officielle	Réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran : • En cas de saignement grave incontrôlable • En cas d'intervention urgente	Réversion de l'effet anticoagulant de l'apixaban ou du rivaroxaban : • En cas de saignement grave incontrôlable ou menaçant le pronostic vital • Nb : pas d'indication en cas d'intervention urgente ²
Mode d'action	Liaison au dabigatran et à ses métabolites : neutralisation de leur effet anticoagulant	Agit comme un leurre par liaison aux inhibiteurs du facteur Xa directs (apixaban, rivaroxaban, édoxaban) et indirects (HNF, HBPM, fondaparinux) et neutralisation de leur effet anticoagulant
Administration	Deux perfusion I.V. consécutives de 2.5 g / 50 ml de 5 à 10 min chacune	Un bolus suivi d'une perfusion de 2 h, selon deux schémas de dose : varie selon le délai écoulé et la dose de rivaroxaban ou d'apixaban prise par le patient
Délai d'action	Minutes	Minutes
Durée d'action	12-24 h	• Jusqu'à 1 à 3 heures après l'administration de la perfusion
Élimination	Demi-vie d'élimination terminale : 10.3 h	Demi-vie d'élimination terminale : 5 à 7 h
Coût / traitement	Environ 3'000 CHF	Entre 25'000 et 38'000 CHF

Tableau 1: Comparaison de l'idarucizumab et de l'andexanet alfa

Antidotes non spécifiques

Les antidotes non spécifiques comprennent plusieurs options, selon la gravité de l'hémorragie et le résultat de la mesure de l'activité anti-Xa pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban ou la mesure de l'activité anti-IIa pour le dabigatran. Les antidotes non spécifiques pour lesquels on a le plus de données sont le concentré de complexe prothrombinique à 4 facteurs (PCC4) et le concentré de complexe de prothrombine activée (aPCC) [2]. Une efficacité partielle est décrite pour le PCC4 et le aPCC. Le facteur VII activé (NovoSeven®) est utilisé dans certaines situations. L'interprétation du résultat de la mesure des activités anti-Xa et anti-IIa doit être prudente car il n'existe pas de seuil valide concernant une concentration infra ou supra-thérapeutique. Le dabigatran peut être dialysé, mais il existe peu de données à ce sujet.

	PCC4	aPCC
Composition	Facteurs II, VII, IX, X Protéine C et S	Concentré de complexe de prothrombine activée (Feiba)
Médicaments	Beriplex® P/N, Prothromplex® NF, Octaplex®	Feiba® NF
Indication	Pas indiqués officiellement	
Mode d'action	Antagonisation non spécifique de l'anticoagulation : on « surcharge » le système en facteurs de coagulation ¹	
Dosage (non officiel)	25-50 UI / kg	
Coût / traitement	1'200 à 2'000 CHF (prix ex-factory)	3'000 à 6'000 CHF environ (prix ex-factory)

Tableau 2: Comparaison du PCC4 et du aPCC

Conclusion

Les AOD sont sur le marché depuis plus de dix ans. Toutefois, la manière la plus sûre et efficace d'antagoniser leur effet anticoagulant en cas de situation critique ou de nécessité d'une intervention urgente n'est pas encore bien étayée à ce jour.

Littérature

- [1] Kaide CG, Gulseth MP. Current Strategies for the Management of Bleeding Associated with Direct Oral Anticoagulants and a Review of Investigational Reversal Agents. J Emerg Med. 2020;58(2):217-233. doi:10.1016/j.jemermed.2019.10.01
- [2] Kalus JS, Vilar J. Reversal Strategies for DOAC-Related Bleeding: Promoting Optimal Use of Reversal Agents. Presented at: March 10, 2021. Accessed February 3, 2022. <https://symposia.ashp.org/lms/content/stopdoacbleed-2/>
- [3] Chaudhary R, Sharma T, Garg J, et al. Direct oral anticoagulants: a review on the current role and scope of reversal agents. J Thromb Thrombolysis. 2020;49(2):271-286. doi:10.1007/s11239-019-01954-2

Personnes de contact

Viviane Amos Aegerter
Dr Pierre-Yves Lovey
Dr Johnny Beney, PD

v.amos-aegerter@hopitalvs.ch
pyves.lovey@hopitalvs.ch
johnny.beney@hopitalvs.ch