

Revue générale

Sécurité des antidotes des AOD

RÉSUMÉ : Les antidotes des AOD sont proposés pour la prise en charge d'une hémorragie active majeure ou avant un acte invasif urgent. À ce jour, seul l'antidote du dabigatran (idarucizumab) est disponible en France, l'antidote des xabans (andexanet α) a reçu une AMM conditionnelle en Europe. Les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) restent une option hors AMM largement utilisée en pratique. Les données de sécurité de ces médicaments sont issues d'études de cohortes (CCP) ou d'essais cliniques contrôlés (antidotes).

Dans les deux cas, pour des raisons méthodologiques, les conclusions de ces rapports sur la sécurité de ces médicaments sont de faible niveau d'évidence et, pour ce qui concerne les antidotes, les études post-marketing devront venir confirmer l'impression globalement favorable mais fragile que l'on retient après une analyse critique des données disponibles.



P. SIÉ
Laboratoire d'Hématologie,
Hôpital Rangueil, CHU de TOULOUSE.

Les anticoagulants oraux directs (AOD), antithrombine (anti-IIa, dabigatran) ou antifacteur Xa (anti-Xa, rivaroxaban, apixaban et, prochainement, autres xabans), ont été introduits pour le traitement des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP) ou la prévention des complications cardio-emboliques de la fibrillation atriale non valvulaire (FA), sans antidote disponible. Les résultats des essais pivots montrent un risque hémorragique assez proche du comparateur antivitamine K (AVK), à l'exception des saignements intracérébraux spontanés qui sont réduits de moitié [1]. Ces données ont été confirmées dans les registres de pratique courante [2, 3].

Cette mise au point se rapporte aux antidotes disponibles proposés dans les consensus récents pour la prise en charge des saignements susceptibles de survenir sous AOD [4].

prise en charge d'un accident hémorragique non majeur ou la réalisation d'un acte invasif semi-urgent. Ce délai est encore excessif si le pronostic vital ou fonctionnel est engagé à court terme ou si l'acte invasif ne peut être repoussé de quelques heures.

En outre, la pharmacocinétique des AOD est variable : le taux plasmatique de l'AOD peut être très élevé chez le patient au moment de l'événement ("surdosage") et/ou l'élimination de l'AOD peut être ralentie en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'interaction médicamenteuse selon le médicament.

Dans ces conditions, qui définissent la population cible, la neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant est souhaitable. Les risques majeurs d'une réversion par un AOD sont une efficacité insuffisante (persistance du risque hémorragique) et le risque thrombotique.

A-t-on besoin d'un antidote des AOD ?

La durée de l'effet anticoagulant des AOD est voisine de 12-18 heures, ce qui est un avantage par rapport aux AVK pour la

Comment neutraliser l'effet anticoagulant des AOD ?

Il existe deux approches possibles différentes : l'administration d'un agent procoagulant qui contre-balance l'effet

Revue générale

Agents procoagulants non spécifiques	Antidotes spécifiques
Concentrés de complexe prothrombinique (CCP-4F) ● Hors AMM pour la réversion des AOD ● Non évalués dans des essais contrôlés pour cette indication ● Présomption indirecte d'efficacité	Idarucizumab ● Spécifique du dabigatran ● Titulaire d'une AMM pour la réversion Andexanet α ● Tous xabans et possiblement héparines ● En phase réglementaire européenne

Tableau I : Agents de réversion des AOD.

de l'AOD de manière non spécifique (concentrés de complexe prothrombinique à 4 facteurs ou CCP-4F) ou celle d'un antidote de l'AOD qui rend celui-ci inopérant (**tableau I**).

Le mécanisme d'action des CCP-4F consiste à obtenir une concentration supra-physiologique de facteurs vitamine K-dépendants, dont la prothrombine (facteur II) et le facteur X. Au cours des traitements par un AOD, anti-IIa ou anti-Xa, les taux des facteurs de coagulation sont normaux. Il s'agit donc bien d'un traitement à visée procoagulante et non substitutive, suivant l'hypothèse qu'une augmentation du taux de plusieurs facteurs peut atténuer l'effet d'un inhibiteur de la coagulation.

Les mécanismes d'action des antidotes sont différents selon l'AOD (**tableau II**). Le seul antidote du dabigatran dispo-

nible (idarucizumab, titulaire d'une AMM depuis fin 2016) est un fragment Fab d'anticorps monoclonal humanisé qui se lie avec une forte affinité au dabigatran dans un rapport stœchiométrique molaire 1:1, en compétition avec la thrombine [5]. L'idarucizumab est administré par voie intraveineuse en 2 infusions lentes de 2,5 g à 15 minutes d'intervalle, et éliminé par le rein sous forme inchangée avec une demi-vie initiale de 45 minutes. Par nature, cet antagoniste est spécifique du dabigatran et ne saurait neutraliser d'autre anticoagulant.

L'antagoniste des anti-Xa (andexanet α , approuvé par la FDA aux États-Unis en mai 2018 et titulaire d'une AMM conditionnelle en Europe depuis avril 2019, sous le nom Ondexxya, non disponible en France à ce jour) est un facteur Xa humain recombinant modifié, dépourvu d'activité coagulante, mais

qui conserve une forte affinité pour les ligands du site actif de l'enzyme, dont les xabans, mais aussi l'antithrombine plasmatique associée aux héparines [6]. L'andexanet α peut donc neutraliser les différents xabans et les héparines de bas poids moléculaire. En raison de sa demi-vie courte, ce médicament est administré sous forme d'un bolus intraveineux de 400-800 mg suivi d'une perfusion de 480-960 mg pendant 2 heures (dose adaptée au temps ± 7 heures – écoulé depuis la dernière prise de rivaroxaban ou apixaban).

Un point commun au dabigatran et à l'andexanet α est leur distribution restreinte au secteur intravasculaire. Les AOD ayant une large diffusion extravasculaire, la captation de l'AOD plasmatique par l'antidote est suivie d'un effet de redistribution de l'AOD des espaces interstitiels vers le sang, qui explique la possibilité d'un rebond de concentration quelques heures après l'administration de l'antagoniste.

Le ciraparantag (PER977, en développement) est un polymère dendritique synthétique de bas poids moléculaire qui inactive un large spectre de molécules anticoagulantes (xabans, dabigatran et anticoagulants indirects, héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire),

	Idarucizumab	Andexanet α
Nature	Fragment Fab d'anticorps monoclonal recombinant humanisé (48 kDa)	Facteur Xa recombinant humain tronqué et muté (39 kDa), catalytiquement inactif
Spécificité	De drogue (dabigatran)	De classe (anti-Xa)
Cible alternative	Non connue	TFPI α
Mode d'action	Capture immunologique du dabigatran plasmatique, haute affinité en compétition avec la thrombine	Leurre des ligands du site actif du fXa (xabans, antithrombine/héparines)
Voie d'administration	IV	IV
Demi-vie initiale, espace de diffusion, élimination	45 min, volume plasmatique, filtration glomérulaire	20-40 min, volume plasmatique, non publiée
Essai pivot, référence	Reverse-AD, 12	Annexa-4, 15
AMM	Oui	Oui FDA, AMM conditionnelle européenne
Compagnie pharmaceutique	Boehringer-Ingelheim	Portola

Tableau II : Principales caractéristiques des antidotes des AOD.

en bloquant l'accès au site catalytique des facteurs IIa ou Xa selon un mécanisme mal identifié [7]. Le ciraparantag a été administré en bolus IV au cours des essais cliniques précoces chez le volontaire sain. On ne dispose pas pour cet agent de données cliniques dans la population cible telle que définie plus haut.

Quelles sont les données de sécurité des concentrés de complexe prothrombinique ?

Les seuls agents procoagulants évalués dans la prise en charge des accidents hémorragiques au cours d'un traitement par AOD sont les CCP-4F, anciennement désignés PPSB par les initiales des facteurs de coagulation qu'ils contiennent. Il existe en France 3 CCP-4F qui bénéficient d'une AMM pour le traitement des accidents des AVK. Les effets de 2 autres agents procoagulants (facteur VIIa recombinant humain) utilisés pour le traitement des hémophiles avec inhibiteurs ont été étudiés *in vitro* ou *ex vivo*, mais l'expérience *in vivo* dans la population cible est limitée.

Les CCP-4F sont des médicaments dérivés du sang. Leur sécurité vis-à-vis du risque de transmission de maladies et leur tolérance générale sont bien démontrées. Dans le traitement des accidents hémorragiques des AVK, le taux d'événement thromboembolique après administration de CCP-4F varie entre 1,8 et 5,2 % suivant les études (plus de 1 000 patients), 7,3 % dans les études contrôlées [8].

Dans une étude multicentrique prospective de cohorte chez 84 patients sous anti-Xa (rivaroxaban, apixaban) victimes d'une hémorragie majeure, dont 59 HIC (hémorragies intracrâniennes), 3 accidents thrombotiques ont été observés, tous dans les suites d'une HIC : 2 accidents vasculaires cérébraux et une – possible – embolie pulmonaire, respectivement 5, 10 et 15 jours après l'administration du médicament [9]. Le faible effectif d'évé-

nements et de la population traitée ne permet pas de connaître précisément le taux de risque, mais une incidence observée de 5 % est proche de celle de 7 % dans le bras placebo d'une large étude contrôlée dans les HIC spontanées [10].

Au total, l'administration de CCP-4F à la dose moyenne de 25 U/kg, éventuellement renouvelée une fois en cas d'efficacité insuffisante, ne semble pas majorer le risque thrombotique dans la population cible sous anti-Xa. On ne dispose pas de données prospectives équivalentes pour les patients traités par dabigatran.

Quelles sont les données de sécurité de l'antidote du dabigatran (idarucizumab) ?

Au cours des essais de phase I-II, la tolérance d'idarucizumab a été jugée excellente et aucune élévation des biomarqueurs d'activation de la coagulation (taux des F1 + 2 de la prothrombine et des D-dimères) n'a été observée [11]. Ce résultat est en accord avec le mode d'action du médicament, neutre sur l'hémostase en l'absence de sa cible antigénique. Dans l'essai pivot de phase III (Reverse-AD) chez 301 patients (groupe A) présentant un saignement majeur (dont 98 HIC et 78 trauma) et 202 actes invasifs urgents (groupe B) sous dabigatran pour FA, idarucizumab a satisfait au critère principal de l'étude (correction des tests d'hémostase) chez tous les patients [12].

Il faut noter qu'environ 20 % des patients avaient des tests d'hémostase indicateurs d'un taux très faible de dabigatran plasmatique au moment de l'administration de l'antidote. La mortalité à 30 jours était de 13,5 et 12,4 % dans les groupes A et B respectivement. L'arrêt du saignement actif (groupe A) a été obtenu dans les 24 heures chez 69 % des patients et la procédure invasive (groupe B) s'est déroulée sans saignement excessif selon l'équipe médicale chez 96 % des patients.

En dépit d'une reprise d'un traitement antithrombotique plus tardive dans le groupe A (13 jours en moyenne) que dans le groupe B (3,5 jours en moyenne), les taux d'événements thromboemboliques, également répartis entre infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique et thromboembolique veineux, étaient identiques dans les 2 groupes, voisins de 4,8 % à 30 jours et 6,8 % à 90 jours. La moitié des événements thrombotiques est survenue dans les 5 jours suivant l'administration d'idarucizumab. Ces taux sont proches de ceux (7-8 % à 45 jours) rapportés dans les essais contrôlés des CCP chez les patients sous AVK [8]. Cependant, ces données rassurantes demandent à être confortées dans la pratique hors essai, spécialement chez des patients à très haut risque thrombotique [13].

L'idarucizumab est peu immunogène. Des anticorps avec une réaction croisée préexistants au traitement ont été retrouvés chez environ 10 % des patients, à un titre faible et qui ne compromettrait pas l'efficacité du médicament. De rares cas d'hypersensibilité, rapidement résolutifs à l'arrêt de l'administration, ont été rapportés dans l'essai pivot et hors essai.

Quelles sont les données de sécurité de l'antidote des anti-Xa (andexanet α) ?

Au cours des essais de phase I-II, la tolérance d'andexanet α a été jugée excellente [14]. Une élévation transitoire des biomarqueurs d'activation de la coagulation est observée. La signification de ce signal, attribuable à la liaison du médicament à divers partenaires – inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI α), facteur Va – et relié au mécanisme d'action du facteur Xa dans l'hémostase physiologique, ne traduit pas nécessairement l'induction d'un risque prothrombotique. Aucun accident thromboembolique n'a été observé chez les volontaires sains.

Revue générale

POINTS FORTS

- Les antidotes des AOD ont des indications limitées aux situations critiques sévères (saignements mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel et préparation à un acte invasif urgent).
- À ce jour, seul le dabigatran dispose d'un antidote spécifique (idarucizumab) titulaire d'une AMM en France. Les xabans peuvent être antagonisés par des concentrés de complexe prothrombinique.
- L'efficacité des antidotes est bien établie sur la neutralisation immédiate et complète de l'effet anticoagulant, mais il s'agit d'un critère biologique intermédiaire qui n'intervient que pour partie dans les complications des situations critiques sévères. Les résultats cliniques sont de ce fait difficiles à interpréter car les essais ont été conduits sans comparateur.
- Sur la base de comparaisons historiques fragiles, les antidotes ne présentent pas de signal clinique indicateur d'un risque thrombotique propre ni d'un risque immunologique.

L'essai pivot de phase III chez des patients traités par rivaroxaban ou apixaban et victimes de saignements majeurs (Annexa-4) a été conduit chez 352 patients [15]. La population d'Annexa-4 diffère du groupe A de Reverse-AD par l'indication de l'anticoagulant (TVP/PE chez 17 % des patients vs < 2 %) et par davantage d'HIC (64 % vs 32 %). À 30 jours, la mortalité est de 4 % et le taux global d'accidents thromboemboliques (18 veineux, 14 AVC et 7 infarctus du myocarde) de 10 %, dont 1/3 survenu dans les 5 jours suivant l'administration d'andexanet α [15]. Aucun anticorps anti-andexanet neutralisant ni aucune réaction croisée avec la molécule parente endogène (fX, fXa) n'ont été rapportés.

Comment interpréter les résultats cliniques des essais ?

L'interprétation des résultats cliniques des agents de réversion des AOD dans les populations cibles est difficile pour plusieurs raisons d'ordre méthodologique.

● Les CCP-4F n'ont pas été évalués par un essai clinique mais, ayant longtemps été la seule option disponible, ils bénéficient d'une large expérience rétrospective et, plus rarement, prospective [8].

● Les antagonistes ont été évalués dans des essais prospectifs, multicentriques, ouverts et sans comparateur, les CCP-4F étant jugés d'efficacité incertaine et un placebo non éthique [12, 15]. Dans ces essais, le critère de jugement principal est un critère intermédiaire biologique, la neutralisation de l'effet anticoagulant de l'AOD. Or, dans un contexte aussi complexe, l'évolution clinique reflète une prise en charge globale et sa relation à l'hémostase biologique n'est que partielle, qu'il s'agisse du contrôle du saignement, de la survenue d'accidents thrombotiques, *a fortiori* de la mortalité.

● Par ailleurs, le traitement est prescrit dans l'urgence, sans connaissance du taux d'AOD, et une proportion significative de patients ne sont plus significativement anticoagulés lorsqu'ils le reçoivent.

● Pour ce qui concerne le risque thrombotique, l'interruption de la protection anticoagulante (éventuellement des antiplaquettaires associés), souvent prolongée après un saignement majeur, en particulier une HIC, est un facteur important. À cela s'ajoute le risque circonstanciel temporaire lié à l'immobilisation, au syndrome inflammatoire éventuel, à la chirurgie et, d'une manière générale, au contexte de réanimation. L'imputabilité de l'administration ponctuelle d'un agent de réversion dans ces accidents, artériels ou veineux, est donc difficile à évaluer.

Ainsi, les taux d'événements ne peuvent être appréciés que par comparaison historique chez les patients non traités par anticoagulants, ou sous AVK, ces derniers constituant une population voisine des patients sous AOD, mais loin d'être identique. Par exemple, la mortalité des patients présentant des saignements graves et traités en pratique courante avant l'ère des antidotes spécifiques est significativement plus faible chez les patients sous AOD par comparaison aux patients sous AVK [16, 17]. Les conclusions d'efficacité sont donc de faible niveau de preuve. En dépit d'une impression globalement rassurante, il en est de même pour les conclusions de sécurité.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEVY JH, SPYROPOULOS AC, SAMAMA CM *et al.* Direct oral anticoagulants: new drugs and new concepts. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014;7:1333-1351.
2. BEYER-WESTENDORF J, FÖRSTER K, PANNACH S *et al.* Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the dresden NOAC registry. *Blood*, 2014;124:955-962.
3. BEYER-WESTENDORF J, EBERTZ F, FÖRSTER K *et al.* Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the dresden NOAC registry. *Thromb Haemost*, 2015;113:1247-1257.
4. TOMASELLI GF, MAHAFFEY KW, CUKER A *et al.* 2017 ACC expert consensus deci-

- sion pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the american college of cardiology task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:3042-3067.
5. SCHIELE F, VAN RYN J, CANADA K *et al.* A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 2013;121:3554-3562.
 6. LU G, DE GUZMAN FR, HOLLENBACH SJ *et al.* A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*, 2013;19:446-451.
 7. KALATHOTTUKAREN MT, CREAGH AL, ABBINA S *et al.* Comparison of reversal activity and mechanism of action of UHRA, andexanet, and PER977 on heparin and oral FXa inhibitors. *Blood Adv*, 2018;2:2104-2114.
 8. MILLING TJ, REFAAI MA, SARODE R *et al.* Safety of a four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for vitamin K antagonist reversal: an integrated analysis of two phase IIIb clinical trials. *Acad Emerg Med*, 2016;23:466-475.
 9. MAJEED A, ÅGREN A, HOLMSTRÖM M *et al.* Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*, 2017;130:1706-1712.
 10. DIRINGER MN, SKOLNICK BE, MAYER SA *et al.* Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke*, 2010;41:48-53.
 11. SCHMOHL M, GLUND S, HARADA A *et al.* Idarucizumab does not have procoagulant effects: Assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. *Thromb Haemost*, 2017;117:269-276.
 12. POLLACK CV JR, REILLY PA, VAN RYN J *et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med*, 2017;377:431-441.
 13. RAGO V, AHUJA T, GREEN D. Assessment of patients post reversal with idarucizumab. *J Thromb Thrombolysis*, 2018;46:466-472.
 14. SIEGAL D, LU G, LEEDS JM *et al.* Safety, pharmacokinetics, and reversal of apixaban anticoagulation with andexanet alfa. *Blood Adv*, 2017;1:1827-1838.
 15. CONNOLLY SJ, CROWTHER M, EIKELBOOM JW *et al.* ANNEXA-4 Investigators. Full study report Andexanet alfa for major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*, 2019;380:1326-1335.
 16. XU Y, SCHULMAN S, DOWLATSHAHI D *et al.* Bleeding effected by direct oral anticoagulants (BLED-AC) study group. Direct oral anticoagulant- or warfarin-related major bleeding: characteristics, reversal strategies, and outcomes from a multicenter observational Study. *Chest*, 2017;152:81-91.
 17. BECATTINI C, FRANCO L, BEYER-WESTENDORF J *et al.* Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *Int J Cardiol*, 2017;227:261-266.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.