

La Place des antidotes dans les stratégies de réversion de l'effet anticoagulant des anticoagulants oraux directs

Fatigue in oncology. A marginalized symptom by oncologists, silently handicapping cancer patients!

Hicham FETTAH, Youssef MOUTAOUAKKIL, Amal ADDAOUI, Jamal LAMSAOURI.

Laboratoire de chimie thérapeutique,
Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Rabat, Université Mohamed V –
Maroc.

Correspondance à :
Hicham FETTAH
elhachimihicham20@gmail.com

DOI:<https://doi.org/10.48087/BIMS.ra.2019.6104>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Les anticoagulants oraux directs ont montré leur efficacité pour la prévention et le traitement des événements thromboemboliques veineux et la prévention des accidents vasculaires cérébraux dans la fibrillation atriale. Ils exposent cependant à des complications hémorragiques à risque de conséquences létales ou fonctionnelles très sévères dont la prise en charge reste incertaine. Ce sont des situations où il est indispensable d'agir rapidement et de prendre en charge le patient en neutralisant l'effet anticoagulant à l'aide d'un antidote spécifique ou avec des concentrés de complexe prothrombinique non activés ou activés.

Mots-clés : Anticoagulant oral direct, Hémorragie, Idarucizumab, Aripazine, Andexanet alpha.

ABSTRACT

Direct oral anticoagulants have been shown to be effective in the prevention and treatment of venous thromboembolic events and the prevention of stroke in atrial fibrillation. However, they expose to haemorrhagic complications at risk of very severe, lethal or functional consequences, which management remains uncertain. These are situations in which it is essential to act quickly and manage the patient by neutralizing the anticoagulant effect with a specific antidote or with preactivated or activated prothrombin complex concentrates.

Keywords: Direct oral anticoagulant, Hemorrhage, Idarucizumab, Aripazine, Andexanet alpha.

Introduction

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont montré leur efficacité pour la prévention et le traitement des événements thromboemboliques veineux et la prévention des accidents vasculaires cérébraux dans la fibrillation atriale [1, 2]. Trois anticoagulants oraux directs sont disponibles au Maroc : un antithrombine, le dabigatran (Pradaxa®) et deux anti-Xa directs, le rivaroxaban (Xarelto® 10, 15 et 20 mg BAYER, AMM en 2009) et l'apixaban (Eliquis® 2,5 et 5 mg PFIZER, AMM en 2013).

L'utilisation croissante de ces anticoagulants expose à des complications hémorragiques parfois graves, qui nécessitent une prise en charge des patients par neutralisation de l'effet anticoagulant à l'aide d'un antidote spécifique ou avec des concentrés de complexe prothrombinique (CCP) non activés ou activés.

Les hémorragies que provoquent les anticoagulants oraux directs peuvent être des saignements à risque de conséquences létales ou fonctionnelles très sévères (hémorragies intracrâniennes spontanées ou traumatiques, oculaires,...). Une hémorragie intracrânienne qui survient chez un patient traité par un médicament anticoagulant a des conséquences plus graves qu'en l'absence d'anticoagulation [3, 4].

Cette mise au point se propose de faire une synthèse sur les antidotes des anticoagulants oraux directs ainsi que leurs rôles dans la prise en charge des hémorragies qui peuvent survenir lors de l'utilisation de ces médicaments.

Deux types d'antidotes peuvent être différenciés : des antidotes pharmacodynamiques, qui modifient l'hémostase, et des antidotes pharmacocinétiques, qui neutralisent les concentrations plasmatiques en anticoagulants oraux directs (Tableau 1).

Les antidotes pharmacodynamiques

Trois agents hémostatiques non spécifiques peuvent être utilisés en cas d'hémorragie grave associée aux anticoagulants oraux directs [5, 6].

- Concentrés de complexe prothrombinique non activés : PPSB (Kanokad®)
- Concentrés de complexe prothrombinique activés : *Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity* (FEIBA®)
- Facteur VII activé recombinant : rFVIIa

Les CPP activés et le facteur VII activé recombinant sont indiqués pour traiter les hémophiles ayant développé des inhibiteurs. Les CPP non activés sont utilisés pour compenser des déficits de facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K et se sont donc imposés comme les médicaments de choix chez les patients sous antivitamine K présentant un saignement grave ou pour un geste invasif urgent à haut risque hémorragique. L'utilisation des agents hémostatiques pour corriger l'action anticoagulante des AOD est hors AMM. Ces derniers exposent à un risque thrombotique potentiel, non évalué dans ces situations spécifiques. Le rFVIIa est le plus thrombogène. Son utilisation est associée à des thromboses artérielles, plus fréquentes chez les sujets âgés [7]. L'efficacité des agents hémostatiques est incertaine. Ils n'ont pas fait l'objet d'essai clinique et ont été évalués uniquement *in vitro*, chez l'animal ou le volontaire sain. Marlu est le premier à montrer l'intérêt des CCP : *ex vivo* les CPP permettent une correction du potentiel endogène de thrombine abaissé par le dabigatran ou le rivaroxaban [8].

L'arrivée des antidotes pharmacocinétiques spécifiques aux anticoagulants oraux directs est une avancée importante pour les cas d'hémorragie sévère ou de chirurgie urgente.

Tableau 1. Antidotes des anticoagulants oraux directs disponibles et en cours de développement.

Antidotes pharmacodynamiques		
Apport de facteurs de la coagulation	- Concentré de complexe prothrombinique (CCP)	
	- FEIBA® (Factor Eight Inhibitor Bypassing Agents)	
	- Facteur VIIa recombinant (rFVIIa)	
Antidotes pharmacocinétiques		
Antidotes non spécifiques	- Charbon activé - Hémodialyse	
Antidotes spécifiques des anticoagulants	Idarucizumab	☞ Dabigatran
	Andexanet alfa	☞ Apixaban
		☞ Rivaroxaban
		☞ Édoxaban
		☞ Fondaparinux
	Aripazine	☞ Héparines de bas poids moléculaire
		☞ Apixaban
		☞ Rivaroxaban
		☞ Édoxaban
		☞ Fondaparinux
		☞ Héparines non fractionnées
		☞ Héparines de bas poids moléculaire

Les antidotes pharmacocinétiques non spécifiques

Le charbon activé

Le charbon activé est efficace pour réduire les concentrations plasmatiques des anticoagulants oraux directs en limitant leur absorption. Ainsi, l'administration de 50 g de charbon activé jusqu'à 6 h après la prise d'apixaban, chez des volontaires sains, a permis d'obtenir une réduction des concentrations plasmatiques [9]. Le charbon activé sera surtout utile en cas d'intoxication médicamenteuse volontaire, même si la prise remonte à plusieurs heures.

L'hémodialyse

L'hémodialyse n'a d'intérêt que pour le dabigatran [10], anticoagulant oral direct à élimination rénale quasi exclusive et ayant une fixation protéique modérée. Sous hémodialyse, la demi-vie d'élimination du dabigatran est réduite à environ 4 heures [11, 12]. La fin de la dialyse était marquée par une redistribution du dabigatran, qui était néanmoins peu importante. Avec la mise à disposition d'un antidote spécifique, cette stratégie perd grandement de son intérêt.

Les antidotes pharmacocinétiques spécifiques

Idarucizumab

L'idarucizumab (Praxbind*) est l'antidote spécifique du dabigatran. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal murin humanisé (Fab) qui présente une structure similaire à celle de la thrombine. Il se lie spécifiquement au dabigatran avec une très forte affinité par rapport à celle du dabigatran pour la thrombine, et il neutralise ainsi ses effets anticoagulants [13, 14]. D'après les études, l'idarucizumab est bien toléré et ne présente pas d'immunogénicité après une administration unique [13, 14].

Dans l'étude REVERSE-AD, prospective, ouverte, non randomisée et non contrôlée, l'idarucizumab corrige immédiatement les paramètres de la coagulation des patients traités par dabigatran. Il est indiqué chez les patients adultes sous dabigatran pour corriger rapidement l'effet anticoagulant en cas de procédure invasive urgente ou en cas de saignement mettant en jeu le pronostic vital [15].

La prise en charge des hémorragies par dabigatran repose dans un premier temps sur des tests spécifiques permettant de déterminer la concentration circulante du dabigatran et ceci par la détermination de son activité anti-IIa, exprimée en ng/ml, soit sur la base d'un temps de thrombine dilué (dTT), soit sur l'utilisation d'un test chromogénique utilisant une activation par l'écarine.

L'idarucizumab a obtenu l'AMM en Europe en décembre 2015. Il est indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise pour une intervention invasive urgente ou en cas de saignements incontrôlés ou mettant en jeu le pronostic vital. La dose recommandée est de 5 g, en perfusion intraveineuse, sans adaptation posologique lié à l'âge, la fonction rénale ou hépatique. Il n'a ni interaction médicamenteuse ni contre-indication rapportée. Il expose potentiellement au développement d'anticorps après la deuxième administration, qui limiterait alors son utilisation répétée.

Aripazine

L'aripazine (PER977, ciraparantag®) est une petite molécule synthétique et cationique qui se lie par des liaisons hydrogènes non covalentes directement aux inhibiteurs du FXa, aux inhibiteurs directs de la thrombine et à l'héparine non fractionnée et de faible poids moléculaire (HBPM) pour les inhiber.

Dans des études sur le sang humain *in vitro*, l'aripazine à reverser le rivaroxaban ou l'apixaban de manière dose-dépendante, ce qui a été quantifié en mesurant l'activité anti-Xa [16]. Aucun effet procoagulant n'a été observé dans ces études. Dans une autre étude, l'aripazine a été administré chez 80 volontaires sains 3 heures après avoir reçu l'edoxaban à la posologie de 60 mg par voie orale. L'inversion de l'anticoagulation a été surveillée sur le temps de coagulation du sang total, qui était en corrélation avec la concentration plasmatique d'edoxaban. L'aripazine a rétabli l'hémostase initiale dans les 30 minutes et les effets ont été maintenus pendant 24 heures [17].

Des essais de phase II portant sur le renversement de l'edoxaban avec des doses croissantes de l'aripazine sont en cours. Des essais de phase III avec l'edoxaban ont également été annoncés [18].

Andexanet alpha

Andexanet alfa (PRT064445, Portola Pharmaceuticals, San Francisco, CA, USA), est une forme recombinante et inactivée du facteur Xa conçue comme antidote universel aux inhibiteurs du facteur Xa (rivaroxaban et apixaban) [19]. Il a aussi une affinité pour les complexes héparines-antithrombine et le fondaparinux, qui agissent comme inhibiteurs indirects du Xa. Des études prometteuses *in vitro*, chez l'animal ont permis d'initier des essais cliniques chez l'homme [20]. Quatre essais randomisés de phase II, contrôlés contre placebo, ont montré l'efficacité d'andexanet alfa à reverser l'apixaban, du rivaroxaban, de l'edoxaban et de l'énoxaparine [20].

Actuellement, deux essais dits de phase 3, ont été récemment publiés dans le NEJM et confirment l'efficacité biologique de l'andexanet alpha à reverser l'apixaban (ANNEXA-A) et le rivaroxaban (ANNEXA-R) chez des volontaires sains âgés de 50 à 75 ans [19]. Dans l'étude ANNEXA-A, 24 sujets ont été randomisés pour recevoir un bolus d'andexanet alpha ou un placebo, après avoir pris de l'apixaban. L'efficacité a été évaluée par mesure de l'activité anti-Xa, la concentration plasmatique et la génération de thrombine. Les résultats de cette étude montrent, une réduction de l'activité anti-Xa de 94 % par rapport au placebo, une baisse de la concentration plasmatique d'apixaban et un retour du taux de thrombine à son niveau basal. Des résultats similaires ont été obtenus avec le rivaroxaban dans l'étude ANNEXA-R [19]. Une étude de phase 3b/4 (ANNEXA-4), évaluant l'efficacité et la sécurité de l'andexanet alpha chez des patients traités par apixaban et rivaroxaban présentant un risque hémorragique grave est en cours.

Stratégies actuelles et futures

L'arrivée des antidotes spécifiques des anticoagulants oraux directs devrait modifier les recommandations actuelles en s'inscrivant dans les différentes stratégies de réversion. À l'avenir, ces stratégies pourraient être les suivantes :

- En cas d'accident hémorragique grave : geste d'hémostase, compensation des pertes sanguines avec notamment apport de facteur de coagulation, antidote spécifique ± ajusté (dose/durée) sur les concentrations plasmatiques en anticoagulants oraux directs ;
- En cas d'accident hémorragique non grave : surveillance sans réversion : la demi-vie relativement courte des anticoagulants oraux directs fait que le temps en est le premier antidote ;
- En cas de geste invasif non programmé à risque hémorragique : antidote spécifique ± ajusté (dose/durée) sur les concentrations plasmatiques en anticoagulants oraux directs ;
- En cas d'intoxication volontaire ou surdosage asymptomatique : charbon activé, hémodialyse si insuffisance rénale aiguë et dabigatran, surveillance sans réversion.

Conclusion

Les anticoagulants oraux directs représentent une alternative sûre, efficace et pratique aux antivitamines K dans certaines indications thérapeutiques, notamment la prévention des embolies cérébrales et systémiques liées à la fibrillation atriale non valvulaire. La plupart des accidents hémorragiques peuvent être contrôlés par l'arrêt de l'anticoagulant et des mesures de soutien seulement. Des antidotes spécifiques pour les anticoagulants oraux directs sont disponibles et d'autres sont en cours de développement. Ces agents seront probablement utilisés chez les patients présentant un saignement potentiellement grave, comme une hémorragie intracrânienne, un saignement rétro-péritonéal et chez des patients nécessitant une intervention invasive urgente.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Patel, Manesh R., et al. "Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation." *New England Journal of Medicine* 365.10 (2011): 883-891.
2. Hokusai-VTE Investigators. "Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism." *N Engl J Med* 2013.369 (2013): 1406-1415.
3. Flibotte, J. J., et al. "Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage." *Neurology* 63.6 (2004): 1059-1064.
4. Fang, Margaret C., et al. "Thirty-day mortality after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation on and off anticoagulants." *Stroke* 43.7 (2012): 1795-1799.
5. Pernod, Gilles, 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)—March 2013." *Archives of cardiovascular diseases* 106.6 (2013): 382-393.
6. Heidbuchel, Hein, et al. "Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation." *EP Europace* 17.10 (2015): 1467-1507.
7. Levi, Marcel, et al. "Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials." *New England Journal of Medicine* 363.19 (2010): 1791-1800.
8. Marlu, Raphael, et al. "Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban." *Thromb Haemost* 108.2 (2012): 217-224.

9. Wang, Xiaoli, et al. "Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects." *American Journal of Cardiovascular Drugs* 14.2 (2014): 147-154.
10. Godier, A., et al. "Gestion des anticoagulants oraux directs pour un acte invasif." *Journal des Maladies Vasculaires* 40.3 (2015): 173-181.
11. Khadzhynov, Dmytro, et al. "Effective elimination of dabigatran by haemodialysis." *Thrombosis and haemostasis* 109.4 (2013): 596-605.
12. Liesenfeld, Karl-Heinz, et al. "Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis." *Clinical pharmacokinetics* 52.6 (2013): 453-462.
13. Glund, Stephan, et al. "A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran." *Thrombosis and haemostasis* 113.5 (2015): 943-951.
14. Glund, Stephan, et al. "Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial." *The Lancet* 386.9994 (2015): 680-690.
15. Pollack Jr, Charles V., et al. "Idarucizumab for dabigatran reversal." *New England Journal of Medicine* 373.6 (2015): 511-520.
16. Laulich, Bryan, et al. "Small molecule antidote for anticoagulants." (2012): A11395-A11395.
17. Ansell, Jack E., et al. "Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban." *New England Journal of Medicine* 371.22 (2014): 2141-2142.
18. Perosphere and daiichi sankyo enter into a clinical trial collaboration agreement for phase 3 studies of PER977 to investigate reversal of the anticoagulant activity of the investigational factor Xa-inhibitor edoxaban. Available from: <http://perosphere.com/content/media/documents/PerosphereandDaichiSankyoEnterintoaClinicalTrialAgreementforPhase3.pdf>. Accessed November 20, 2017.
19. Siegal, Deborah M., et al. "Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity." *N Engl J Med* 2015.373 (2015): 2413-2424.
20. Vandana, Mathur, et al. "A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), an antidote for FXa inhibitors." (2013): 3636-3636.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net

