

Réversion de l'anticoagulation orale

Anticoagulation orale + réversion spécifique = davantage de contrôle

Lors du symposium satellite de Boehringer Ingelheim à l'occasion du congrès 2016 de l'ESC à Rome, le Pr John Eikelboom de Hamilton (Ontario) s'est adressé à un auditorium comble – et pour cause, comme l'a constaté l'intervenant, puisque de nouveaux résultats importants sont disponibles dans le domaine de l'anticoagulation.

AOD*: où allons-nous?

L'anticoagulation en guise de prévention de l'accident vasculaire cérébral en cas de fibrillation auriculaire à l'aide d'antagonistes de la vitamine K (AVK) a été introduite il y a 60 ans et s'est révélée être un remède extrêmement efficace chez ces patients. Le traitement de première génération s'accompagne toutefois de quelques inconvénients. Les AVK interfèrent avec les aliments et avec plusieurs autres médicaments et leur effet doit être surveillé constamment à l'aide d'examen de laboratoire, selon le Pr Eikelboom, de Hamilton, dans l'Ontario (Canada).



Pr J. Eikelboom

Les anticoagulants oraux directs (AOD), introduits il y a quelques années, constituent une deuxième génération de l'anticoagulation. Ces médicaments ne présentent pas les interactions avec les aliments ou les médicaments observées avec les AVK et ils n'exigent plus de surveillance par des examens de laboratoire. De plus, il existe désormais

une grande quantité de données de la pratique clinique qui confirment l'efficacité et la sécurité des AOD. Les AOD ont cependant, par rapport aux AVK, l'inconvénient qu'il n'y avait pas jusqu'à présent d'antidote permettant de neutraliser l'anticoagulation en cas d'hémorragies sévères. Cette lacune a été comblée il y a un an, en Europe, avec l'introduction de l'idarucizumab (Praxbind®) permettant la réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran (Praxbind® est autorisé en Suisse depuis le 20 juillet 2016). Le dabigatran, avec la disponibilité de l'idarucizumab, constitue donc le premier AOD de la troisième génération, comme l'a souligné l'intervenant. Les caractéristiques des 4 AOD actuellement disponibles sont résumées dans le tableau 1.

S'il se produit un événement inattendu

L'idarucizumab a été spécifiquement mis au point pour la suppression de l'effet anticoagulant du dabigatran.

Il s'agit d'un fragment Fab humanisé qui lie le dabigatran aussi bien libre que lié à la thrombine. Aucun effet off-target n'est connu avec ce médicament. Il ne supprime l'effet ni de l'héparine ni d'un quelconque autre anticoagulant. La liaison de l'ida-

rucizumab au dabigatran est environ 300 fois plus forte que la liaison du dabigatran à la thrombine. L'idarucizumab ne présente pas d'effet procoagulant ou anticoagulant intrinsèque. L'administration est intraveineuse et entraîne une entrée en action directe. Il a une demi-vie courte, initiale d'environ 45 minutes et terminale de 4,5 à 8,1 heures.

Dans une étude de cohorte prospective¹, la sécurité de 5 g d'idarucizumab chez des patients présentant une hémorragie sévère et chez des patients ayant besoin d'une intervention d'urgence a été testée (en Suisse, l'indication est la suivante: idarucizumab est indiqué chez les patients traités par dabigatran (Pradaxa®) et présentant des saignements sévères non contrôlés). L'idarucizumab a neutralisé l'effet anticoagulant du dabigatran en l'espace de quelques minutes et a normalisé les paramètres de coagulation (résultats de laboratoire). La réversion de l'anticoagulation s'est maintenue pendant 12h.

L'idarucizumab a en outre été perfusé chez des volontaires d'âge moyen et âgés, ainsi que chez des volontaires présentant une insuffisance rénale, pendant 4 jours en perfusion rapide, 2 heures après le steady state avec le dabigatran². L'idarucizumab a provoqué une réversion directe, complète et durable de l'effet anticoagulant du dabigatran. Il a été bien supporté dans toutes les conditions. Une influence de l'âge n'a pas été constatée, en revanche une exposition accrue ainsi qu'une diminution de la clairance en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.**

Un médicament visant à neutraliser l'effet anticoagulant des inhibiteurs du facteur Xa (Andexanet Alpha) est en cours de développement³.

* AOD: anticoagulant oral direct

**Idarucizumab est disponible depuis 2015 dans plus de 2500 hôpitaux en Europe et plus de 2700 hôpitaux aux Etats-Unis. En Suisse idarucizumab est actuellement disponible dans 17 hôpitaux.

	Dabigatran ⁴ 150/110 mg	Apixaban ⁵ 5/2.5 mg	Rivaroxaban ⁶ 20/15 mg	Edoxaban ⁷ 60/30 mg
Fréquence de dosage	2 fois par jour	2 fois par jour	1 fois par jour	1 fois par jour
RCT: hémorragies sévères vs. warfarine (RRR)	-15%	-31%	Non significatif	-20%
RCT: accident vasculaire cérébral/Embolie Systémique vs. warfarine (RRR)	-26%	-21%	Non significatif	Non significatif
Études cliniques pivots évaluées par analyse indépendante de la FDA	oui	non	non	non
Médication spéciale pour la réversion	oui	non	non	non

RCT: randomised clinical trial. RRR: réduction du risque relatif. Il s'agit ici de résultats de données groupées.

Tab. 1: Quatre AOD au choix

	Dabigatran ⁴ 150/110 mg	Apixaban ⁵ 5/2.5 mg	Rivaroxaban ⁶ 20/15 mg	Edoxaban ⁷ 60/30 mg
Hémorragie intracrânienne	-72%	-58%	-33%	-53%
Hémorragie sévère	-15%	-31%	Non significatif	-20%
Hémorragie gastro-intestinale	Non significatif* (données groupées)	Non significatif	+46%	+23%
Accident vasculaire cérébral, embolie systémique	-26%	-21%	Non significatif	Non significatif
Mortalité	-14%	-11%	Non significatif	Non significatif

Il s'agit ici de résultats de données groupées.*Hémorragies gastro-intestinales sous dabigatran vs. warfarine: dabigatran 110 mg BID HR 1.1 (0.86–1.41) valeur de p=0,43, Dabigatran 150mg BID HR 1.5 (1.19–1.89) valeur de p < 0,001.

Tab. 2. Les AOD ont affiché, par rapport à la warfarine, un profil de sécurité et d'efficacité favorable

Réversion du dabigatran dans la pratique



Pr C.V. Pollack

Le cas d'une hémorragie sévère d'une dame de 75 ans hospitalisée d'urgence après avoir glissé et chuté a été présenté par le Pr Charles V. Pollack, de Philadelphie. Elle ne parvient pas à bouger les jambes, est livide et a des douleurs importantes. Etant donné qu'elle souffre

de fibrillation auriculaire, elle est traitée avec 150mg de dabigatran et un antihypertenseur.

La patiente présente une fracture du bras et un choc hypovolémique. La question qui se pose est de savoir s'il faut d'abord attendre les résultats du laboratoire ou directement neutraliser l'anticoagulation avec de l'idarucizumab. L'état de la patiente se détériore rapidement et l'anticoagulation est directement neutralisée par l'idarucizumab. Le contrôle au laboratoire de l'anticoagulation fait ressortir une normalisation du temps de thromboplastine partielle activé, qui était élevé avant l'administration de l'idarucizumab, et du temps de thrombine.

Si la patiente avait été anticoagulée à l'apixaban, à l'edoxaban ou au rivaroxaban, elle aurait dû être traitée par transfusion sanguine ou par complexe

prothrombinique activé. «Heureusement, elle était sous dabigatran, dont l'effet a pu être neutralisé directement, intégralement et durablement grâce à l'idarucizumab», a conclu l'intervenant.

Sécurité, efficacité, meilleur contrôle: la nouvelle ère de l'anticoagulation

Une dame de 75 ans se rend chez le cardiologue en raison d'une anticoagulation nécessaire. On lui a récemment diagnostiqué une fibrillation auriculaire et elle a un score CHA2DS2-Vasc de 4. Elle souffre également d'hypertension et d'ostéoporose. Sa CrCl est de 67 ml/min. Les comédications sont l'alendronate et des anti-hypertenseurs. «Une anticoagulation orale est nécessaire... mais quel est le médicament le plus adapté à cette patiente?», telle a été la question posée par le **Pr Todd Villines**, de Bethesda.

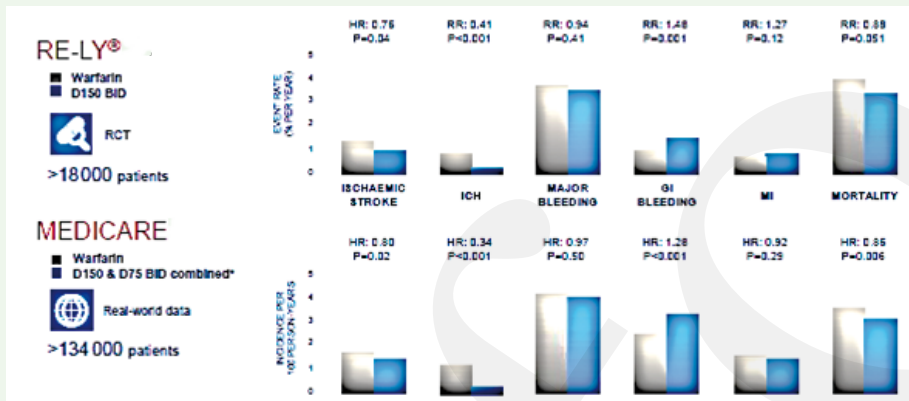


Pr T. Villines

L'intervenant a d'abord présenté une comparaison des AOD avec la warfarine en termes de sécurité et d'efficacité (Tab. 2).

Une simulation post hoc de l'utilisation du dabigatran basée sur l'ensemble des données de l'étude RE-LY® suggère que le traitement par dabigatran simulé avec le label de l'UE s'accompagne d'un plus haut niveau d'efficacité et de sécurité par rapport à la warfarine³. Le dabigatran était nettement supérieur au traitement par warfarine pour le critère d'évaluation principal du traitement: 26 % d'accidents vasculaires cérébraux et d'embolies systémiques en moins et une diminution de la mortalité totale de 14 %. Au niveau des critères d'évaluation secondaires, 15 % d'hémorragies sévères en moins et 72 % d'hémorragies intracrâniennes en moins ont été constatées, mais 23 % d'hémorragies gastro-intestinales en plus. Les résultats confortent l'information professionnelle de l'UE et les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie datant de 2012. Le respect des lignes directrices se traduit par un bénéfice clinique pertinent du dabigatran par rapport à la warfarine, sur le plan aussi bien de l'efficacité que de la sécurité³.

L'efficacité et la sécurité des nouveaux anticoagulants ont en outre été étudiées à l'aide de trois bases de données danoises totalisant 61 678 patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaires ou une thromboembolie veineuse et qui n'avaient pas de traitement antérieur par anticoagulants⁹. De l'apixaban a été administré à 10 % des patients, du dabigatran à 21 %, du rivaroxaban à 12 % et de la warfarine à 57 %. Les critères d'efficacité défi-



Tab.3: Données de l'étude RE-LY® confirmées par une analyse indépendante de la FDA sur plus de 134 000 patients⁹⁻¹⁴ (La dosage 75 mg de Pradaxa® n'est pas autorisé en Suisse)

nis a priori étaient l'accident vasculaire cérébral ischémique et un composé alliant accident vasculaire cérébral ischémique, embolie systémique ou décès. Les critères de sécurité étaient les hémorragies toutes causes, l'hémorragie intracrânienne et l'hémorragie sévère. Les 3 AOD se sont révélés constituer des alternatives à la warfarine sûres et efficaces dans la pratique clinique. Aucune différence significative entre les AOD et la warfarine n'a été constatée en ce qui concerne l'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque de décès, d'hémorragies toutes causes ou d'hémorragies sévères était moins élevé pour l'apixaban et le dabigatran par rapport à la warfarine⁹.

L'analyse de la FDA conforte les données de RE-LY®

Une comparaison de plus de 18000 patients de l'étude RE-LY® et plus de 134000 patients issus de données de MEDICARE qui ont fait l'objet d'une analyse indépendante de la FDA, confirme dans la pratique clinique les résultats observés dans l'étude d'autorisation RE-LY®, a constaté le Prof. Villines. Cette analyse de la FDA constitue la principale étude indépendante avec le dabigatran issue de la pratique clinique et menée sur un très grand nombre de patients. Le dabigatran a présenté, par rapport à la warfarine, en usage quotidien, une réduction significative du risque aussi bien d'accident vasculaire cérébral ischémique que d'hémorragies intracrâniennes. Les hémorragies sévères ne se distinguaient pas d'un traitement à l'autre. Les hémorragies gastro-intestinales ont été en revanche nettement plus fréquentes sous dabigatran. Le risque relatif d'infarctus du myocarde était un peu plus élevé dans l'étude RE-LY® (non significatif), dans la pratique clinique il était, en revanche, un peu plus faible (non significatif). L'observation la plus sensationnelle est la diminution significative de la mortalité totale sous dabigatran.

Des résultats similaires ont été constatés dans la base de données Non-Medicare US Department of Defense claims regroupant plus de 25000 patients¹⁴.

Pour finir, l'intervenant a constaté que l'on dispose actuellement de 4 AOD: dabigatran, apixaban, rivaroxaban et edoxaban (Tab. 1). Ils présentent une efficacité supérieure à la warfarine et s'accompagnent de façon générale d'un risque plus faible d'hémorragies intracrâniennes et d'hémorragies sévères, à l'exception des hémorragies gastro-intestinales pour certains AOD. Le dabigatran est jusqu'à présent le seul AOD pour lequel on dispose d'un antidote.

Bilan

- ▶ Les nouveaux anticoagulants directs sont au moins tout aussi efficaces que la warfarine. Le dabigatran et l'apixaban sont même plus efficaces pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et des embolies systémiques. Le dabigatran a été, du reste, le seul AOD à présenter une diminution significative du taux d'accident vasculaire cérébral ischémique par rapport à la warfarine.
- ▶ Les AOD en général présentent un risque plus faible d'hémorragies intracrâniennes et d'hémorragies sévères par rapport à la warfarine, à l'exception des hémorragies gastro-intestinales pour certains AOD.
- ▶ Les résultats positifs avec le dabigatran ont été validés et confirmés à l'aide d'une grande étude de la FDA issue de la pratique clinique menée sur plus de 134000 patients. Des résultats similaires ont été recueillis avec des données de la base de données Non-Medicare US Department of Defense claims.
- ▶ Pour un meilleur contrôle de l'anticoagulation, un antidote pour les événements imprévisibles est nécessaire. Il est déjà disponible pour le dabigatran, pour les inhibiteurs du facteur Xa, un produit approprié est en cours de développement.

IMPRESSUM

Reportage: Pr Walter F. Riesen
Source: symposium satellite «Oral Anticoagulation + Specific Reversion = More Control» de Boehringer Ingelheim au congrès 2016 de l'ESC à Rome.
Rédaction: Dr Heidrun Ding
 Avec le soutien de **Boehringer-Ingelheim (Suisse) Sàrl, Bâle**
 © Aertzverlag **medinfo** AG, Erlenbach

Références:

- Pollack CV Jr et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. NEJM 2015;373:511-20
- Glund S et al. Effect of age and renal function on Idarucizumab pharmacokinetics and Idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. Clin Pharmacokinet 2016;June 17 (Epub ahead of print)
- Portola Pharmaceuticals, Analyst & Investor Day presentation, 2015, November 19
- Lip GY et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. Thromb Haemost 2014;111:933-42
- Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2011;365:981-92
- Patel MR et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. NEJM 2011;365:883-91
- Giugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2013;369:2093-104
- Larsen TB et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ 2016;353:i3189
- Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2009;361:1139-51
- Connolly SJ. Newly identified events in the RE-LY trial. NEJM 2010;363:1875-6
- Connolly SJ et al. Additional events in the Re-LY trial. NEJM 2014;371:1464-5
- Pradaxa® EU SPC 2015. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=Wc0b01ac058001d124
- Graham DJ et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation 2015;131:157-64
- Villines TC et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. Thromb Haemost 2015;114:1290-8