



Auteurs

Nicolas GENDRON

Interne en Hématologie Biologique, Hôpital européen Georges Pompidou, membre de l'unité UMR_ S1 140 (Université Paris Descartes).

Coécrit avec :

Adeline BLANDINIÈRES

Interne en Hématologie Biologique, Service d'hématologie biologique, Hôpital européen Georges Pompidou, membre de l'unité UMR_ S1 140 (Université Paris Descartes).

David SMADJA

P.U.P.H.

Expertise :

Hémostase, anticoagulants, biomarqueurs, thrombine, angiogénèse.

Déclaration publique

d'intérêts :

David Smadja a perçu des honoraires de consultant par Bristol Myers Squibb, Bayer et Boehringer Ingelheim.

Correspondance :

nicolas.gendron01@gmail.com

david.smadja@aphp.fr

Les anticoagulants oraux directs : 7 ans après, où en sommes-nous ?

Résumé

En 2015, les anticoagulants oraux directs, anti-IIa ou anti-Xa directs, sont largement utilisés dans le traitement préventif et curatif de la maladie thromboembolique veineuse ainsi que dans la prévention des complications thrombotiques de la fibrillation atriale non valvulaire. Malgré des propriétés pharmacologiques prévisibles, le risque hémorragique spontané ou provoqué demeure une préoccupation majeure, et des antidotes spécifiques ou agents réversants leurs effets sont toujours en cours d'évaluation.

Introduction

Le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et artérielle se sont longtemps limités aux dérivés hépariniques injectables comme les héparines non fractionnées (HNF) ou les héparines de bas poids moléculaires (HPBM) et aux antagonistes de la vitamine K (AVK) *per os*. Ces dernières années de nouvelles molécules, les anticoagulants oraux (AOD), ont été commercialisées. Le rivaroxaban, l'apixaban, l'edoxaban et d'autres actuellement en développement (betrixaban, erixaban) sont des inhibiteurs directs et sélectifs du facteur Xa tandis que le dabigatran éxetilate, une prodrogue, inhibe de façon directe et sélective la thrombine (ou facteur IIa) libre ou liée au caillot.

Les AOD ont été mis sur le marché avec une dose d'administration fixe dans différentes indications : le traitement préventif et curatif de la thrombose veineuse profonde (TVP) ou la prévention des complications thrombotiques de la fibrillation atriale non valvulaire (FANV). Un des intérêts majeurs de ces AOD est de ne pas nécessiter de surveillance biologique régulière que ce soit à l'instauration du traitement ou lors de son suivi. Ces médicaments ont montré une efficacité au moins comparable aux traitements anticoagulants de référence ainsi qu'une diminution du taux des hémorragies cérébrales^[1]. Par contre, il semble que les AOD soient associés à un risque de saignements gastro-intestinaux plus élevé qu'avec les AVK^[2]. Depuis le lancement du dabigatran en France, en accord avec les recommandations européennes (*risk management plan*), un plan d'action de l'ANSM sur les AOD a été mis en place. Il est réalisé par les centres de pharmacovigilance. En 2013, après examen des données de pharmacovigilance du dabigatran et du rivaroxaban, l'ANSM a conclu « à l'absence de nouveaux signaux de sécurité remettant en question la balance bénéfique/risque » des AOD^[3].

Les AOD dans le « monde réel » : les registres en cours

Afin d'étudier l'efficacité et la tolérance des AOD dans une population non sélectionnée et dans le « monde réel » divers registres ont été développés et certains résultats

Abstract

In 2015, direct oral anticoagulants are separated in two classes: the direct thrombin inhibitor, namely dabigatran etexilate; and the oral factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban, which have been proven to be as effective and safe (and sometimes, superior) compared to warfarin in the treatment of both atrial fibrillation and venous thromboembolism. Despite predictable pharmacological properties, spontaneous or provoked hemorrhagic risk remains a major concern and effective antidote or reversal strategy are still under evaluation.

préliminaires ont été présentés ou publiés très récemment. Lors du congrès de l'*European Society of Cardiology* 2015, à Londres, ont été présentés les résultats intermédiaires du registre GLORIA-AF (2^e phase, prospective et mondiale, débutée après commercialisation du dabigatran)^[4] sur les 15 092 patients nouvellement diagnostiqués (< 3 mois) pour une FANV avec un CHADS2 Score \geq 1. Il en ressort que 32,3 % des patients ont reçu des AVK et 47,7 % ont reçu des AOD. En Europe, 52,3 % des patients ont été traités par AOD et les patients recevaient de façon équivalente des AVK ou du dabigatran. La comparaison avec la première période étudiée du registre GLORIA-AF (phase 1, avant commercialisation du dabigatran) montre que la proportion des patients sous anticoagulant a augmenté passant de 63,9 % (AVK seulement) à 73,9 % (37,8 % pour les AVK et 36,1 % dabigatran). En parallèle, en accord avec les recommandations, le pourcentage des patients sous aspirine a diminué passant de 25,4 % (GLORIA-AF phase 1, Europe) à 5,2 % (GLORIA-AF phase 2, Europe). Les résultats préliminaires du registre GARFIELD, regroupant 45 386 patients à travers le monde dans les semaines suivant un diagnostic de FANV, ont été aussi présentés. Quatre périodes sont couvertes par ce registre GARFIELD. La comparaison avec la première période étudiée du registre GARFIELD (2010-2011) montre que la proportion des patients sous anticoagulants a augmenté passant de 57,4 % à 71,1 % (37 % pour les AOD et 34,1 % pour les AVK). En parallèle, en accord avec les recommandations, le pourcentage des patients sous aspirine a également diminué de manière significative comme retrouvé dans le registre GLORIA-AF. Les résultats de ce registre GARFIELD ont également permis de faire ressortir que les facteurs de risques des patients ayant eu une hémorragie grave étaient l'insuffisance rénale, l'âge mais également le tabagisme.

Lors du congrès de l'*European Society of Cardiology* 2015 ont aussi été présentés les résultats de l'étude prospective XANTUS^[5], comportant 6 784 patients atteints de FANV traités par rivaroxaban dont 5 336 (78,7 %) à la dose de 20 mg/j et 1 410 (20,8 %) à la dose de 15 mg/j. Cette étude réaffirme le profil bénéfique/risque favorable du rivaroxaban dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FANV, démontré pour la 1^{re} fois dans l'essai de phase III ROCKET AF. Au total, 6 522 patients (soit

Mots clés :

anticoagulants oraux directs, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban, antidotes.

Keywords :

Direct oral anticoagulants, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban, antidotes.

Étude	AOD anti-Xa	CHADS2 Score	Évènements TE	Risque de saignements majeurs (% évènements par patient par année)	Risque de saignements intracrâniens (% évènements par patient par année)	Risque de saignements digestifs (% évènements par patient par année)
ROCKET-AF ⁽²⁷⁾	Rivaroxaban 20 mg/j	3,5	1,7	3,6	0,5	3,2
ENGAGE AF-TIMI 48 ⁽¹⁰⁾	Edoxaban 30 mg/j Edoxaban 60 mg/j	2,8 2,8	1,6 1,18	1,61 2,75	0,26 0,39	0,82 1,51
ARISTOTLE ⁽²⁸⁾	Apixaban 5 mgx2/j	2,1	1,27	2,13	0,3	0,76
XANTUS ⁽⁵⁾	Rivaroxaban 20 mg/j	2	1,8	2,1	0,4	0,9

Tableau 1 : Efficacité et tolérance des anticoagulants oraux directs de type anti-Xa dans la prévention des évènements thromboemboliques au cours de la fibrillation atriale non valvulaire dans différents essais cliniques et registres internationaux. AOD : anticoagulants oraux directs ; AVC : accident vasculaire cérébral.

96,1 %) n'ont pas présenté d'évènements cliniques (accidents hémorragiques, AVC, ou décès toutes causes confondues) à 1 an. Les patients du registre XANTUS avaient un CHADS2 score inférieur à celui des patients issus de l'étude ROCKET AF, donc un risque plus faible d'AVC. Le registre XANTUS retrouve une incidence d'évènements thromboemboliques comparable chez les patients traités par rivaroxaban (risque annuel de 1,8 %). Les risques de saignements majeurs et de saignements digestifs sont plus faibles dans le registre XANTUS que dans l'étude ROCKET AF (2,1 % vs 3,6 %). Les résultats du registre XANTUS sont semblables aux résultats intermédiaires à 2 ans de l'étude américaine post-marketing PMSS conduite chez 39 052 patients recevant du rivaroxaban, retrouvant un risque de saignements majeurs de 2,9 %.

En ce qui concerne les registres, les laboratoires Daiichi-Sankyo ont commencé le recrutement régional de patients dans 2 registres, ETNA-AF-Europe et ETNA-VTE-Europe, destinés à la collecte de données sur l'utilisation de l'edoxaban (1 Cp/jour) dans le « monde réel ». L'objectif est de suivre 30 000 patients pendant 4 ans.

Interactions médicamenteuses

Les AOD sont décrits comme ayant moins d'interactions médicamenteuses et alimentaires que les AVK. Les AOD ont des interactions pharmacodynamiques avec les antiagrégants plaquettaires et les AINS entraînant un sur-risque hémorragique qui doit être pris en compte. En ce qui concerne les interactions pharmacocinétiques, elles sont dépendantes du métabolisme des différents AOD. Le dabigatran a une élimination majeure rénale (85 %) et une faible métabolisation hépatique par glucuronocouplage (< 10 %). Les anti-Xa ont une plus faible clairance rénale et ont un métabolisme hépatique important par le CYP3A4

(rivaroxaban), le CYP3A4/5 (apixaban) et/ou par hydrolyse (edoxaban)⁽⁶⁾. Les interactions médicamenteuses avec les AOD au niveau des CYP3A4 seuls sont souvent peu pertinentes cliniquement⁽⁷⁾. Il est important de rappeler que l'absorption des AOD, au niveau intestinal, se fait via la P-glycoprotéine (P-gp, aussi connue sous le nom de MDR1) et que certaines interactions médicamenteuses ont lieu à ce niveau (**tableau 2**). La P-gp est aussi exprimée au niveau de la barrière hémato-encéphalique, les inhibiteurs de la P-gp pourraient alors entraîner un risque théorique de saignements intracrâniens lorsqu'ils sont co-administrés avec un AOD. La prise concomitante d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) diminue la biodisponibilité du dabigatran par diminution du pH gastrique. De nombreuses molécules sont à la fois inhibitrices de la P-gp et des CYP3A4. Le dabigatran etexilate (et non le dabigatran) est substrat de la P-gp. Les modulations de la P-gp par d'autres molécules associées vont alors impacter sur les taux de dabigatran circulant. La prise concomitante d'un inhibiteur de la P-gp (vérapamil, amiodarone, clarithromycine) va augmenter les taux plasmatiques de dabigatran⁽⁸⁾. À l'inverse, la rifampicine entraîne une diminution des taux circulants de dabigatran (**tableau 3**). Concernant le rivaroxaban, il a été montré que la co-administration d'érythromycine, de clarithromycine, ou de fluconazole entraînait une augmentation de 34 à 54 % des concentrations plasmatiques de rivaroxaban alors que la prise concomitante de kétoconazole ou de ritonavir augmentait les concentrations de 153 à 158 %. La prise associée de phénytoïne, de carbamazépine ou phénobarbital peut entraîner une diminution de l'efficacité du rivaroxaban par réduction de sa concentration plasmatique. La co-administration de quinidine, de vérapamil, d'amiodarone ou de dronedarone augmente les taux plasmatiques d'edoxaban⁽⁹⁾. Il ressort de ces différentes interactions médicamenteuses des précautions d'emploi et/ou contre-indications en cas

Molécules substrat de la P-gp		Interactions médicamenteuses avec AOD			
		Taux circulant de dabigatran	Taux circulant de rivaroxaban	Taux circulant d'apixaban	Taux circulant d'edoxaban
Inhibiteur de la P-gp	Vérapamil	↑	*	↑	↑
	Amiodarone	↑	*	*	↑
	Dronédarone	↑↑	↑	*	↑
	Clarithromycine	↑	↑	*	*
	Érythromycine	↑	↑	*	↑
	Fluconazole	↑↑	↑	↑	*
	Itraconazole	↑↑	↑	↑	*
	Kétoconazole	↑↑	↑↑	↑	↑
	Ciclosporine	*	↑↑		↑
	Ritonavir	↑	↑↑	↑	*
	Quinidine	↑	*	↑	↑
	Ticagrelor	↓	*	*	*
Inducteur de la P-gp	Phénytoïne	↓	↓	↓	↓
	Carbamazépine	↓	↓	↓	↓
	Phénobarbital	↓	↓	↓	↓
	Rifampicine	↓	↓	↓	↓

Tableau 2 : Interactions entre les AOD et différentes molécules sur les concentrations circulantes en AOD. AOD : anticoagulants oraux directs ; P-gp : P-glycoprotéine ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons. *Absence de données.

d'associations avec des modulateurs de la P-gp :

- les associations avec certains inhibiteurs de la P-gp sont contre-indiquées avec le dabigatran (kétoconazole, ciclosporine, itraconazole, dronédarone) et déconseillées avec les autres inhibiteurs de la P-gp. Une adaptation de posologie du dabigatran à 220 mg/j est recommandée si association avec le vérapamil. L'association du dabigatran avec les inducteurs de la P-gp est déconseillée ;
- les associations avec des inhibiteurs ou des inducteurs de la P-gp sont non recommandées avec le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban ;
- une adaptation de posologie de l'edoxaban à 30 mg/j est recommandée si association avec les inhibiteurs de la P-gp suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine et kétoconazole.

Nouveaux AOD en 2015

Edoxaban (Lixiana®, Daiichi Sankyo)

Après le dabigatran qui a obtenu son AMM en France en 2008, suivi du rivaroxaban puis de l'apixaban,

l'edoxaban vient d'obtenir en 2015 une AMM européenne en une prise par jour dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ainsi que dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (incluant les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires) et dans la prévention de leurs récurrences. Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48⁽¹⁰⁾, l'efficacité de l'edoxaban (60 mg/j) était comparable à celle de la warfarine (réduction du nombre d'AVC ou d'embolies systémiques : 1,18 % vs 1,50 % par an). La tolérance de l'edoxaban était supérieure avec une réduction significative des saignements majeurs (2,75 % vs 3,43 % par an) chez les patients souffrant de FANV mais avec une augmentation des saignements gastro-intestinaux (1,51 % vs 1,23 % par an). Dans l'étude Hokusai-VTE⁽¹¹⁾, l'efficacité de l'edoxaban (60 mg/j ou 30 mg/j si clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min) dans le traitement de la TVP et/ou EP, après un traitement initial par l'HBPM, est comparable à celle de la warfarine (diminution du risque de récurrences d'événements thromboemboliques veineux symptomatiques : 3,2 % vs 3,5 % par an). La tolérance était supérieure à celle de la warfarine avec une diminution du risque de

saignements (8,5 % vs 10,3 % par an). Ainsi l'edoxaban vient compléter l'arsenal thérapeutique des AOD anti-Xa avec comme avantage une seule prise orale (60 mg) par jour dans les deux indications.

Betrixaban (PRT054021, Portala pharmaceuticals)

L'étude de phase II EXPERT a comparé, chez 215 patients, le betrixaban (15 mg x2/j ou 40mg x2/j) à l'énoxaparine, pendant 10 à 14 jours, en prophylaxie de la TVP dans la prothèse totale genou^[12]. Cette étude a montré une efficacité du betrixaban à la dose 15 mg ou 40 mg sur la survenue de TVP et/ou EP (20 % et 15 % respectivement) et un faible risque de saignement (0 % et 2,3 %) comparable à l'énoxaparine (10 % et 7 % respectivement).

L'étude de phase II Explore-Xa^[13], étude de dose de betrixaban comparé à la warfarine chez 508 patients atteints de FANV avec un CHADS2 Score ≥ 1 , a permis de mettre en évidence que la dose de 40 mg réduisait le risque d'AVC avec un faible risque de saignements de façon similaire à la warfarine. Ces résultats sont à confirmer, à plus grande échelle, par des études de phase III actuellement en cours. Il est à noter que son mode d'élimination principalement biliaire en fait un candidat potentiel pour les patients insuffisants rénaux.

Développement des antidotes aux AOD

L'absence d'antidote spécifique semble être un frein « intellectuel » à leur utilisation en raison des risques en cas d'hémorragies graves ou encore lors de la prise en charge chirurgicale de patients sous AOD.

L'utilisation de charbon actif permettrait de limiter l'absorption des AOD et semble avoir un effet prolongé. Une étude réalisée chez des volontaires sains montre que l'administration de charbon jusqu'à six heures après la prise orale d'apixaban permet de réduire les concentrations plasmatiques^[14]. Un cas clinique rapporte aussi son usage 3 heures après une intoxication volontaire par 98 comprimés de 20 mg de rivaroxaban^[15]. La concentration en rivaroxaban a été réduite de moitié en 4 heures, passant de 2 200 à 1 100 µg/l. Le charbon est aussi proposé pour réduire la concentration en dabigatran^[16]. La dose orale de 1 g/kg pourrait être proposée. Cependant cette utilisation de charbon actif ne repose pas sur des résultats de grandes études cliniques et ne devra être envisagée que lors de l'administration récente d'AOD comme traitement complémentaire, traitement difficilement possible dans les cas d'urgence vitale ou lors de patients de réanimation. Pour la prise en charge des hémorragies massives ou d'un saignement péri-opératoire chez un patient sous AOD, trois agents hémostatiques non spécifiques sont théoriquement « utilisables » : concentrés de complexe prothrombinique non activé (CCP, correspondant aux anciens PPSB) ou activé (*factor eight inhibitor bypassing activity* [FEIBA®]) et du facteur VII activé recombinant (rFVIIa). L'efficacité de ces trois agents n'a pas encore été clairement établie^[17]. Ils ont été évalués chez l'animal et le volontaire sain. Lee *et al.* ont réalisé une analyse détaillée des 11 études animales et des deux essais chez l'homme ayant évalué l'efficacité de ces agents hémostatiques pour antagoniser les AOD^[17]. Selon l'agent hémostatique et l'AOD testés, on observe une correction plus ou moins marquée de certains paramètres des tests d'hémostase spécifiques, tandis que chez l'animal, les résultats sur la réduction du saignement sont contradictoires, rendant difficile toute conclusion

formelle. De plus, ces agents hémostatiques sont coûteux et exposent à un risque thrombotique potentiel, non évalué dans ces situations spécifiques. Le rFVIIa en particulier est associé à des complications thrombotiques, surtout artérielles, d'autant plus fréquentes que les sujets sont âgés^[18]. Pour ces raisons, en cas de tentative d'antagonisation, le choix se porte aujourd'hui plutôt vers les CCP activés ou non. Actuellement, 4 antidotes injectables, spécifiques des AOD, sont en cours de développement (**tableau 2**) à des niveaux d'avancement différents.

Idarucizumab (Praxbind®, Boehringer Ingelheim)

Il s'agit d'un fragment Fab d'un anticorps humanisé neutralisant de façon spécifique, dose-dépendante (1:1) et durable, l'anticoagulation induite par le dabigatran. L'idarucizumab a une affinité pour le dabigatran 350 fois supérieure à celle de la thrombine et se lie donc au dabigatran lié ou non à cette dernière^[19]. L'essai de phase I a consisté en une injection intraveineuse d'idarucizumab à différentes doses (1, 2, 4, et 5 + 2,5 g) chez 35 hommes volontaires sains recevant du dabigatran (220 mg x2/j pendant 3,5 jours) afin de déterminer la dose efficace et d'évaluer la tolérance^[20]. Il a été observé, après une seule injection, une inhibition rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran et de façon complète pendant plus de 72 heures pour les doses injectées supérieures à 2 g. Cette inhibition de l'action sur la thrombine du dabigatran par l'idarucizumab entraîne une normalisation des temps de coagulation (TCA, TT, temps d'écarine) et une augmentation des concentrations de dabigatran libre circulantes. Ces concentrations de dabigatran vont diminuer une fois que le dabigatran stocké dans les tissus sera redistribué dans le compartiment vasculaire puis inhibé par l'idarucizumab. Les complexes dabigatran-idarucizumab sont ensuite filtrés par le glomérule où les fragments Fab sont dégradés et le dabigatran est éliminé dans les urines. Ces résultats ont été confirmés par les résultats préliminaires^[21] de l'essai de phase III RE-VERSE-AD (NCT02104947) évaluant l'efficacité et la tolérance de l'idarucizumab à la dose de 5 g en intraveineux (2 bolus de 2,5 g espacés de 15 minutes maximum) afin d'antagoniser les effets du dabigatran chez des patients souffrant de saignements majeurs (groupe A, 51 patients, dont 18 hémorragies intracérébrales et 20 saignements gastro-intestinaux) ou chez les patients nécessitant une intervention chirurgicale urgente (groupe B, 39 patients). La dose de 5g d'idarucizumab (en 2 injections de 2,5 g) a été choisie car elle inhibe le 99^e percentile des taux de dabigatran circulant décrit dans l'étude RE-LY^[22]. Cette dose a permis un pourcentage médian de réversion des effets du dabigatran de 100 % (mesuré par le temps d'écarine et le temps de thrombine dilué) et la normalisation des tests de coagulation chez 88 à 98 % des patients en quelques minutes. Les concentrations de dabigatran non lié ont été maintenues au-dessous de 20 ng/ml à 24h chez 79 % des patients avec une légère réaugmentation au bout de 24 heures. Dans le groupe A, Pollack *et al.* observent un arrêt du saignement après un temps médian de 11,4 heures. Dans le groupe B, une hémostase peropératoire normale a été obtenue chez 33 patients (92 %). Aucun cas d'hypersensibilité à l'idarucizumab n'a été décrit mais 5 événements thrombotiques ont été observés, dont 1 seul dans les 72 heures après l'injection, chez un patient pour qui l'anticoagulation n'avait pas été reprise. Il est retrouvé un total de 18 décès (17,6 %), 9 dans chaque groupe, dont 10 d'étiologie vasculaire et 5 dus à des événements hémorragiques. Cet essai de phase III étant non randomisé contre

Caractéristiques pharmacologiques	Andexanet alfa (PRT064445)	Aripazine/ciraparantag (PER977)	Idarucizumab (BI 655075)	Thrombine modifiée (gT-S195A-IIa)
Structure	<i>FXa recombinant sans activité catalytique</i>	<i>Xa</i>	<i>Fragment Fab monoclonal</i>	<i>Thrombine recombinante modifiée et digérée</i>
Cible	<i>Anti-Xa</i>	<i>Anti-Xa et Anti-IIa</i>	<i>Dabigatran</i>	<i>Dabigatran</i>
Administration	<i>IV</i>	<i>IV</i>	<i>IV</i>	<i>IV</i>
T _{1/2}	<i>1h</i>	<i>*</i>	<i>47 min</i>	<i>*</i>
Essais	<i>Phase III (en cours)</i>	<i>Phase III en 2016</i>	<i>Phase III (en cours)</i>	<i>Phase préclinique</i>
Autorisation	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>FDA, ATU en France</i>	<i>X</i>
Élimination	<i>*</i>	<i>X</i>	<i>Rénale</i>	<i>X</i>

Tableau 3 : Caractéristiques pharmacologiques et pratiques des antidotes ciblant les AOD en cours de développement. IV : intraveineux ; FDA : *Food Drug and Administration* ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation. * Absence de données.

le traitement dit « de référence » des hémorragies sous AOD (CCP, CCPa), l'efficacité du contrôle des saignements par idarucizumab semble alors difficile à évaluer. L'idarucizumab vient tout juste d'être autorisé par la FDA aux États-Unis et a obtenu en Europe une AMM qui fait suite en France à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte obtenue en novembre. Il est indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran quand une réversion de ses effets anticoagulants est requise : pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ne pouvant pas être différées de plus de 8 heures, ou en cas de saignements menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe.

Andexanet alfa (Portola pharmaceuticals)

L'Andexanet alfa est un facteur Xa recombinant humain modifié censé être dépourvu d'activité biologique, piégeant les anti-Xa directs ou indirects (enoxaparine) et ainsi antagonisant leurs effets anticoagulants^[23]. Il est à noter que l'andexanet alfa bloque uniquement l'activité anti-Xa des dérivés hépariniques mais pas leur effet anticoagulant via leur activité anti-IIa. Du fait d'une courte demi-vie, l'andexanet alfa est administré en bolus suivi d'une perfusion continue de 1 à 2 heures. Les essais de phase I chez le sujet âgé sain viennent d'être publiés dans le *NEJM* et regroupent 2 études : ANNEXA-A pour la neutralisation de l'apixaban et ANNEXA-R pour la neutralisation du rivaroxaban^[24]. Dans la première partie d'ANNEXA-R, l'injection d'un bolus IV (800 mg) d'andexanet alfa chez 27 volontaires a neutralisé, en 2 à 5 minutes, plus de 94 % de l'activité anti-Xa du rivaroxaban (20 mg pendant 4 jours). Deux heures après l'injection, l'activité anti-Xa du rivaroxaban est retournée à son taux basal puis a décliné suivant la pharmacocinétique du rivaroxaban pendant les 10 heures suivantes. Cet effet oriente vers une perfusion continue d'andexanet alfa pour permettre un effet à long terme de l'antidote. Dans la seconde partie d'ANNEXA-R, l'injection d'un bolus d'andexanet alfa suivi d'une perfusion continue (8 mg/min) pendant 2 heures a mis en évidence

une antagonisation de l'effet anticoagulant prolongée de quelques heures. Des résultats comparables ont été observés dans l'étude ANNEXA-A, chez 17 volontaires sous apixaban (5 mg pendant 3,5 jours), avec une perte de l'effet entre 1 et 3 heures après l'injection d'un bolus d'andexanet alfa (400 mg).

Dans la seconde partie d'ANNEXA-A, l'injection du bolus d'andexanet alfa suivi d'une perfusion continue (4 mg/min) pendant 2 heures a mis en évidence une antagonisation de l'effet anticoagulant prolongée de quelques heures. Les doses d'andexanet alfa utilisées sont plus importantes pour inhiber le rivaroxaban du fait de concentration initiale maximale plasmatique et d'un volume de distribution plus important du rivaroxaban. Aucun problème de tolérance n'a été observé après administration d'andexanet. Des anticorps anti-andexanet alfa réactionnels, non neutralisants, ont été détectés chez 17 patients ayant reçu l'andexanet alfa. La production réactionnelle d'anticorps anti-andexanet alfa, qui auraient une réactivité croisée avec la protéine native Xa, pourrait entraîner de graves complications.

Aripazine ou ciraparantag (Perosphere)

L'aripazine ou ciraparantag (PER977) est une petite molécule synthétique qui semble avoir une activité large contre tous les AOD anti-Xa et les anti-Xa indirects ainsi que les AOD anti-IIa^[25]. Il agit en se liant directement à ces derniers, prévenant et/ou séparant ainsi leur liaison à leurs cibles endogènes. Il semble donc être un antidote universel à la majorité des classes d'anticoagulants. Dans un essai de phase I sur 180 volontaires sains^[25], il reverse de façon immédiate l'anticoagulation induite par 60 mg d'edoxaban pendant plus de 24 heures. Aucun effet indésirable prothrombotique n'a été observé. Le mode d'action peu clair de l'aripazine et son effet spécifique sur une large gamme d'anticoagulant (anti-Xa et anti-IIa, direct ou non) sans interférer biologiquement avec d'autres molécules reste à confirmer.

Thrombine modifiée (gT-S195A-IIa)

De façon similaire aux molécules type FXa modifiées, une thrombine modifiée au niveau de son site actif et dérivée après action de la trypsine (gT-S195A-IIa) a été développée pour se lier au dabigatran circulant et inhiber son activité anticoagulante. Cette thrombine modifiée a montré son efficacité à inhiber le dabigatran *in vitro* dans du plasma humain ou chez la souris (injection de 6 mg/kg)^[26]. Aucune donnée d'essais clinique n'a été rapportée à ce jour pour cet antidote.

Conclusion

Cette année 2015 a vu des avancées majeures dans le domaine des AOD avec notamment la publication d'études évaluant des antidotes spécifiques ainsi que la publication

et/ou la présentation des résultats des premiers grands registres sur l'utilisation des AOD. Ces registres confirment les premières data de sécurité des essais cliniques ou des relevés de pharmacovigilance ainsi que le suivi au niveau international des recommandations en termes de prise en charge de la FANV (diminution du traitement par aspirine au profit des traitements par anticoagulants oraux). À propos des antidotes, les résultats de l'étude RE-VERSE AD concernant l'idarucizumab semblent prometteurs mais devront être confirmés sur de plus grands effectifs. Une grande attention en termes d'indications, de sécurité d'emploi, d'évènements thrombotiques rebonds ainsi que du taux de mortalité devra être portée sur ce traitement afin de l'utiliser de manière adaptée permettant une sécurité d'emploi par rapport aux traitements classiquement mis en place dans la prise en charge des hémorragies sous AOD et/ou des hémorragies péri-opératoires des patients sous AOD.

BIBLIOGRAPHIE

1. van Es N, Coppens M, Schulman S et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 18 sept 2014; 124(12):1968-75.
2. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM et al. Direct oral anticoagulants: new drugs and new concepts. *JACC Cardiovasc Interv*. déc 2014;7(12):1333-51.
3. Plan d'actions de l'ANSM sur les anticoagulants oraux directs en 2013 2014. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ebfdd238836cd040ffd79ef91a424cbb.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2015]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ebfdd238836cd040ffd79ef91a424cbb.pdf
4. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M et al. Antithrombotic Treatment Patterns in 10,871 Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med*. 1 août 2015;
5. Camm AJ, Amarencio P, Haas S et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 1 sept 2015.
6. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R et al. Directacting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol*. nov 2015;95(5):389-404.
7. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. sept 2013;76(3):455-66.
8. Liesenfeld K-H, Lehr T, Dansirikul C et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost JTH*. nov 2011;9(11):2168-75.
9. Mendell J, Zahir H, Matsushima N et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. oct 2013;13(5):331-42.
10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 28 nov 2013;369(22):2093-104.
11. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 10 oct 2013;369(15):1406-15.
12. Turpie AGG, Bauer KA, Davidson BL et al. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost*. janv 2009;101(1):68-76.
13. Connolly SJ, Eikelboom J, Dorian P et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). *Eur Heart J*. mai 2013;34(20):1498-505.
14. Wang X, Mondal S, Wang J et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. avr 2014;14(2):147-54.
15. Lehmann T, Hofer KE, Baumann M et al. Massive human rivaroxaban overdose. *Thromb Haemost*. oct 2014;112(4):834-6.
16. van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. juin 2010;103(6):1116-27.
17. Lee FMH, Chan AKC, Lau KK et al. Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies. *Thromb Res*. mai 2014;133(5):705-13.
18. Levi M, Levy JH, Andersen HF et al. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 4 nov 2010;363(19):1791-800.
19. Schiele F, van Ryn J, Canada K et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2 mai 2013;121(18):3554-62.
20. Glund S, Stangier J, Schmohl M 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*. 21 août 2015;386(9994):680-90.
21. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 6 août 2015;373(6):511-20.
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 17 sept 2009;361(12):1139-51.
23. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. avr 2013;19(4):446-51.
24. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 11 nov 2015;
25. Ansell JE, Bakhru SH, Lalicich BE et al. Use of PER977 to Reverse the Anticoagulant Effect of Edoxaban. *N Engl J Med*. 27 nov 2014;371(22):2141-2.
26. Sheffield WP, Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ et al. T-S195A thrombin reduces the anticoagulant effects of dabigatran *in vitro* and *in vivo*. *J Thromb Haemost JTH*. juill 2014;12(7):1110-5.
27. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 8 sept 2011;365(10):883-91.
28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 15 sept 2011;365(11):981-92.