

**ANNEXA-4****ANdexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors (ANNEXA-4)**

Connolly SJ et al.

**Contexte et hypothèse**

Une des limites à l'utilisation des anticoagulants oraux directs était jusqu'ici l'absence d'antidote, et donc l'impossibilité de neutraliser l'effet de ces médicaments en cas d'hémorragie grave. L'idarucizumab a été développé pour antagoniser l'action du dabigatran, mais jusqu'ici, il n'y avait pas d'agent capable de neutraliser l'effet des anticoagulants directs anti Xa.

L'andexanet alfa est une protéine recombinante qui agit comme un leurre du facteur Xa humain et se fixe sur les inhibiteurs du facteur Xa.

L'étude ANNEXA-4 a cherché à déterminer l'efficacité biologique et clinique de l'andexanet chez des patients présentant une hémorragie grave potentiellement mortelle.

Les résultats présentés à l'ESC et publiés simultanément dans le New England Journal of Medicine représentent une analyse intermédiaire à partir des données des 67 premiers patients inclus dans l'étude et dont toutes les données étaient disponibles mi-juin 2016.

**Critères de participation****• Inclusion**

Patients de 18 ans ou plus, traités par apixaban, edoxaban, rivaroxaban, ou enoxaparine au cours des 18 dernières heures et présentant un saignement majeur grave : saignement extériorisé avec choc, saignement extériorisé avec perte d'au moins 2 g/dl d'hémoglobine (ou un taux d'hémoglobine de 8 g/dl ou moins en l'absence de dosage antérieur), ou saignement aigu de localisation critique (rétro-péritonéal, intra-articulaire, péricardique, intracrânial, ou intramusculaire avec signes de compression).

**• Exclusion**

Patients avec chirurgie programmée dans les douze heures ; hémorragie intracrânienne avec score de Glasgow < 7 ; hémorragie intracérébrale avec hématome

de plus de 60 ml ; espérance de vie de moins d'un mois ; événement ischémique majeur dans les 2 semaines précédentes ; traitement par antivitamine K, dabigatran, complexe prothrombinique, transfusion de sang complet ou de plasma dans la semaine précédente.

**Plan d'étude et traitements étudiés**

Étude multicentrique prospective, ouverte, sans groupe contrôle, chez des patients ayant une hémorragie aiguë grave.

L'étude a débuté en avril 2015 dans 20 centres aux USA, un centre au Royaume Uni, et un centre au Canada.

Sécurité évaluée sur l'ensemble de la population ayant reçu le traitement (n= 67); efficacité évaluée sur la population dont l'activité anti-Xa était d'au moins 75 ng/ml (n=47).

Injection d'un bolus d'andexanet en 15-30 minutes, puis perfusion de 2 heures.

Dose adaptée en fonction de l'anticoagulant reçu, et de l'horaire de dernière administration.

**Critères de jugement****1<sup>er</sup> co-critère principal**

Pourcentage de changement de l'activité anti-Xa

**2<sup>ème</sup> co-critère principal**

Taux de réponse hémostatique excellente ou bonne, 12 heures après l'administration d'andexanet

Évaluation des patients 3 heures et 15 minutes avant l'administration d'andexanet, puis juste après la fin du bolus, la fin de la perfusion, puis à 4, 8 et 12 heures après la fin de la perfusion et à 3 et 30 jours.

Pour les patients ayant une hémorragie intracrânienne, imagerie par scanner ou IRM répétés.

## II Population

	Evaluation de sécurité (n=67)	Evaluation d'efficacité (n=47)
Age moyen (années)	77 ± 10	77 ± 10
Femmes (%)	48	49
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28.1 ± 6.3	28.8 ± 6.7
Délai présentation-bolus (heures)	4.8 ± 1.9	4.8 ± 1.8
<b>Antécédents</b>		
Infarctus du myocarde (%)	19	15
AVC (%)	25	32
Thrombose veineuse profonde (%)	30	34
Fibrillation atriale (%)	73	72
Insuffisance cardiaque (%)	34	40
Diabète (%)	34	36
Insuffisance rénale < 60 ml/min	54	62
<b>Indication d'anticoagulation</b>		
Fibrillation atriale (%)	70	68
Maladie thrombo-embolique (%)	22	26
<b>Anticoagulant utilisé</b>		
Rivaroxaban	32 patients	26 patients
Apixaban	31 patients	20 patients
Enoxaparine	4 patients	1 patient
<b>Site de saignement</b>		
Gastro-intestinal (%)	49	53
Saignement intra-crânien (%)	42	43
Autre (%)	9	4

## III Résultats pharmacodynamiques

Chez les patients sous rivaroxaban, l'activité anti-Xa passe de 277 ng/ml à 17 ng/ml à la fin du bolus, 36 ng/ml à la fin de la perfusion et 177 ng/ml 4 heures plus tard.

Chez les patients sous apixaban, les chiffres respectifs sont de 150 ng/ml, puis 10 ng/ml, 12,5 ng/ml et 103 ng/ml.

## III Résultats cliniques

L'efficacité hémostatique à 12 heures est jugée bonne ou excellente chez 81 % des patients sous rivaroxaban, chez 75 % de ceux sous apixaban, ainsi que chez l'unique patient sous enoxaparine.

L'efficacité est jugée bonne ou excellente dans 84 % des cas pour les hémorragies gastro-intestinales, et 80 % des cas pour les hémorragies intra-crâniennes.

Chez les patients avec hémorragie intra-crânienne, le score de Rankin est de 2,2 ± 1,9 à l'inclusion et de 2,0 ± 2,0 à 30 jours.

	Evaluation de sécurité (n=67)	Evaluation d'efficacité (n=47)
Décès (%)	15	15
Evénements thrombo-emboliques (%)	18	15

Dans la population de 67 patients où était évaluée la sécurité, il n'y a pas eu de réaction lors de l'injection, ni de développement d'anticorps. Les événements thrombo-emboliques sous traitement (12 patients) ont été un infarctus, 5 AVC, 7 thromboses veineuses profondes, et une embolie pulmonaire.

La plupart des événements sont survenus entre 4 et 30 jours. Sur les 10 décès (15 %), 6 sont d'origine cardio-vasculaire.

Un traitement anticoagulant a été repris avant 30 jours chez 18 patients (27 %).

## II Conclusion

Cette étude préliminaire d'une cohorte dont le recrutement se poursuit montre qu'il est possible d'obtenir une neutralisation rapide de l'activité anti-Xa, sans effet indésirable particulier. Une hémostase efficace est obtenue chez 79 % des patients 12 heures après la perfusion.

En l'absence d'étude contrôlée, il n'est pas possible de savoir si les événements thrombotiques et la mortalité sont améliorés par l'utilisation de l'andexanet.

**Nicolas Danchin, Paris**

## RÉACTION

**Nadia Rosencher, C. Marc Samama - Hôpital Cochin, Paris**

L'étude ANEXA 4 a pu démontrer l'efficacité biologique, mais aussi clinique de l'andexanet sur un petit nombre de patients (n=47) traités par rivaroxaban (n=26), apixaban (n=20) et énoxaparine (n=1). L'efficacité a été jugée excellente ou bonne dans 79% des cas sur des critères cliniques un peu flous. Ce qui signifie que 21% des patients n'a pas répondu correctement à cet antidote.

Dans cette étude, 10 patients (15 %) sont décédés de cause cardiaque ou non cardiaque, dont 6 liées à l'hémorragie avec mauvaise réponse hémostatique biologique, signifiant que l'antidote a échoué à réduire le saignement et 4 après événements thrombotiques graves, ce qui n'est pas rien. Par ailleurs, après un bolus et une perfusion de deux heures, les concentrations plasmatiques des anticoagulants oraux directs (AOD) et de l'énoxaparine sont remontées à des niveaux significatifs.

Au total, les premières données disponibles, issues d'études réalisées par l'industrie, suggèrent que l'andexanet corrige immédiatement les paramètres de la coagulation des patients traités par AOD, sans interférer avec d'autres cibles. Il serait donc indiqué chez les patients adultes traités par anti-Xa en cas de saignements incontrôlés.

Il a fallu attendre plusieurs années depuis la commercialisation des AOD pour obtenir enfin un antidote. Cependant les hémorragies graves existent et existaient avant la commercialisation de ces antidotes et il a bien fallu les prendre en charge. La neutralisation par agents hémostatiques tels que le CCP (Concentrés de Complexe Prothrombinique) ou CCP activé, s'est montrée efficace dans l'arrêt du saignement dans les études in vitro, mais malheureusement, il existe plus de cas cliniques que d'études.

Cependant, le CCP, facile d'utilisation à la dose de 50UI/kg est disponible dans tous les établissements. Son prix est connu. La question qui se pose aujourd'hui est la place des antidotes dans ces hémorragies. Il faudrait une disponibilité dans tous les établissements, un prix concurrentiel, une facilité d'emploi ou sinon proposer de réserver l'antidote aux hémorragies mettant en jeu le pronostic vital ou dans un organe critique (œil, péricarde, intracérébrale, spinale.)



# www.e-cordiam.fr

Le site de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :

- Articles thématiques,
- Cas cliniques,
- Cordiam TV et interviews de leaders