

Congrès scientifiques de l'American Heart Association (AHA) de 2014

Progrès de la mise au point d'un agent neutralisant les effets des nouveaux anticoagulants à prise orale

Chicago - Des chercheurs ont rapporté qu'un agent neutralisant dirigé contre un nouvel anticoagulant à prise orale aurait pratiquement normalisé tous les paramètres de la coagulation au cours d'une étude menée chez des adultes d'âge mûr en santé, et ce sans aucun signe de la formation d'anticorps, ce qui confirmerait les résultats d'études de validation de principe réalisées antérieurement. Ces données de Phase III rendent compte de la neutralisation rapide de l'activité anticoagulante de l'apixaban par l'andexanet alpha.

Les nouveaux anticoagulants à prise orale sont destinés à remplacer éventuellement la warfarine utilisée pour réduire le risque d'AVC et d'embolie générale chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et dans le traitement de la thromboembolie veineuse ou artérielle. Contrairement à la warfarine, ces nouveaux anticoagulants n'exigent pas une surveillance systématique du patient au moyen d'analyses sanguines. Ils peuvent être administrés à doses fixes et ne provoquent pas d'interactions majeures avec d'autres médicaments ou des aliments. En plus de leur commodité, leur efficacité est équivalente, voire plus grande que celle de la warfarine et leurs taux d'hémorragie sont comparables et même plus bas. Cela dit, leur emploi est limité en raison de l'absence d'antidote permettant de neutraliser leur effet anticoagulant chez les patients aux prises avec une hémorragie grave ou devant subir une intervention chirurgicale d'urgence.

Étude ANNEXA-A

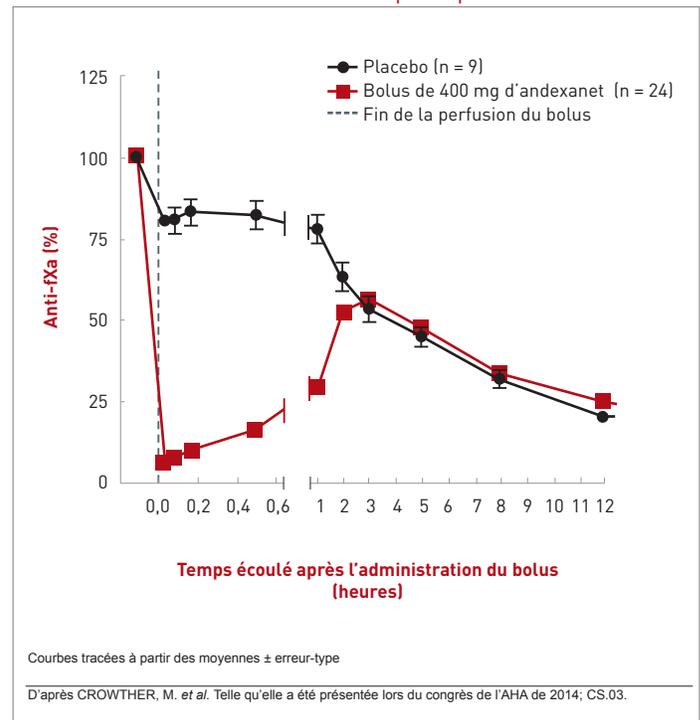
Le Dr Mark Crowther, de l'université McMaster, de Hamilton, en Ontario, a présenté des données prometteuses issues d'un essai clinique portant sur un agent neutralisant les effets de l'apixaban, un nouvel inhibiteur du facteur Xa (fXa) pour administration par voie orale. « L'andexanet alfa (andexanet) est un analogue du facteur Xa humain, modifié et obtenu par recombinaison, qui agit comme leurre pour contrer les anti-Xa circulants, d'où son effet neutralisant sur l'action anticoagulante des inhibiteurs du fXa », a expliqué le Dr Crowther.

Des études de Phase II de validation de principe ont démontré que l'andexanet neutralise nettement et rapidement l'activité anticoagulante de l'apixaban à 5 mg administré par voie orale. L'étude ANNEXA-A constitue l'étape suivante de la mise au point de cet agent dirigé contre l'apixaban. Lors de la première partie de cette étude, 33 sujets (âge moyen : 59 ans) ont pris de l'apixaban par voie orale à raison de 5 mg 2 fois par jour pendant 4 jours. Ils ont ensuite été répartis au hasard selon un rapport de 3 pour 1 (3:1) de manière à recevoir par perfusion i.v. un seul bolus de 400 mg d'andexanet ou un placebo administrés le 4^e jour, 3 heures après la dernière dose d'apixaban (C_{max} approximative de l'apixaban).

« Juste avant la perfusion de l'andexanet, la coagulation des patients était très nettement inhibée et immédiatement après, elle était presque revenue à la normale, a affirmé le Dr Crowther. Nous savons que la demi-vie de ce produit est courte, de sorte qu'une heure plus tard, l'effet anticoagulant commençait à se manifester de nouveau et qu'au bout de 3 heures, l'effet de l'anti-fXa était de la même ampleur que si les patients n'avaient

pas reçu l'agent neutralisant. » L'inhibition de la coagulation a été neutralisée dans une proportion d'au moins 90 % chez tous les patients ayant reçu l'andexanet, la variation de l'activité anti-fXa s'étant chiffrée à 94 % entre les valeurs enregistrées au début de l'étude et le nadir, le paramètre d'évaluation principal de l'étude ($p < 0,0001$) (figure 1).

FIGURE 1 | Paramètre d'évaluation principal : activité anti-fXa



Les résultats obtenus pour les paramètres d'évaluation secondaires ont également été concluants. En faisant partie la variation entre les valeurs de référence obtenues au début de l'étude et le nadir enregistrés pour la concentration d'apixaban circulant sous forme libre, et entre les valeurs de référence obtenues au début de l'étude et le point culminant pour la production de thrombine ($p < 0,0001$ pour les deux), ainsi que le retour de la production de thrombine à la valeur mesurée au début de l'étude chez 100 % des sujets traités par l'andexanet (la production de thrombine n'a subi aucun effet rebond une fois l'andexanet et/ou l'apixaban éliminés de l'organisme). La prolongation du temps de coagulation activée par l'apixaban (ACT) a été corrigée en fonction des valeurs de références obtenues au début de l'étude.

Tous les sujets ont participé à l'étude jusqu'à la fin. Comme ce fut le cas pendant les études réalisées antérieurement, aucun effet indésirable grave n'a été signalé. « Aucun incident de nature thrombotique n'a été observé pendant cette étude ni dans aucune des autres qui l'ont précédée », a confirmé le Dr Crowther. Aucun anticorps dirigé contre les facteurs X ou Xa n'a été décelé.

La deuxième partie de l'étude ANNEXA-A portera sur l'administration de 400 mg d'andexanet sous forme de bolus, suivie de la perfusion de ce médicament ou d'un placebo pendant 2 heures à raison de 4 mg/min. Elle vise à démontrer qu'il est possible de prolonger l'effet neutralisant de l'andexanet

après son administration en bolus au moyen d'une perfusion en continu de cet agent. Le Dr Crowther a également annoncé qu'une étude de confirmation sera réalisée à partir de la fin de 2014 ou au début de 2015 chez des patients en hémorragie.

Donnant son avis sur cette étude dans le cadre du congrès de l'AHA, la Dr^e Linda Shore-Lesserson, de l'École de médecine Hofstra North Shore-LIJ, de Hempstead, New York, a insisté sur l'importance de pouvoir disposer de tels agents neutralisants pendant les interventions chirurgicales. « Ces agents sont là pour rester – nous ne reviendrons pas en arrière », a-t-elle déclaré. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. Le rapport de réunion eXtract est diffusé sur le Web uniquement. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2014. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}