

## 10<sup>e</sup> conférence de l'European Stroke Organisation (ESOC) de 2024

### Peser le risque relatif de résultats fonctionnels médiocres pour orienter le choix de l'agent à opposer à un inhibiteur du facteur Xa

**Bâle** – Présentée pour la première fois au congrès mondial sur l'AVC en octobre, l'étude déterminante ANNEXA-I a été interrompue prématurément après avoir confirmé la supériorité d'un agent déactivateur sur les soins habituels dans la répression des hémorragies intracrâniennes (HIC) causées par un inhibiteur du facteur Xa (FXa). Les dernières analyses secondaires présentées à la conférence de l'ESOC de 2024 expliquent plus en détail l'équilibre favorable entre les risques et les avantages de cet agent. Selon les premiers résultats de cette étude, l'agent déactivateur a donné de meilleurs résultats en empêchant la diffusion des hématomes. Or une nouvelle analyse plus circonstanciée a révélé que cette dernière est beaucoup plus dangereuse que les incidents thrombotiques. Certes, ces deux effets indésirables augmentent le nombre de décès, mais les données montrent que la diffusion des hématomes est la cible à privilégier pour réduire la mortalité et le risque d'incapacité.

#### Étude ANNEXA-I : données publiées récemment

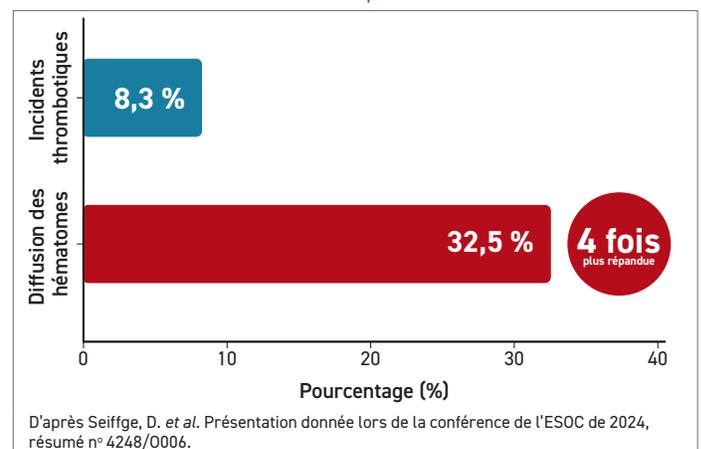
Selon l'étude internationale ANNEXA-I récemment publiée dans le *New England Journal of Medicine*, l'andexanet alfa a été plus efficace que les soins habituels pour prévenir une issue défavorable chez des patients atteints d'une HIC causée par un inhibiteur du FXa. L'efficacité hémostatique, définie comme une augmentation maximale de 35 % du volume des hématomes entre le point de départ et la 12<sup>e</sup> heure, une variation du score à l'échelle d'évaluation des AVC des National Institutes of Health (NIH) inférieure à 7 points à 12 heures et l'absence de traitement de secours de 3 à 12 heures après la répartition aléatoire, a fait office de paramètre d'évaluation principal. Si l'étude a été interrompue prématurément, c'est qu'il était plus qu'évident que l'agent déactivateur empêchait la diffusion des hématomes.

#### L'équilibre entre les risques et les avantages

Depuis leur arrivée sur le marché, les inhibiteurs du FXa, comme l'apixaban et le rivaroxaban, ont fait preuve d'une grande efficacité pour réduire le risque d'incidents thrombotiques, mais au prix d'une légère hausse du risque d'hémorragie, dont les HIC. Or l'andexanet alfa peut les réprimer. Même si le risque concurrent de thrombose est bien connu, les chercheurs de l'étude ANNEXA-I ont recensé 13 de ces incidents seulement, soit le quart environ du nombre de cas de diffusion des hématomes d'importance clinique.

Les incidents thrombotiques et les décès ont été suivis de près en tant que paramètres majeurs pour l'évaluation de l'innocuité. Présentées à la conférence de l'ESOC de cette année, les dernières analyses secondaires ont confirmé que la diffusion des hématomes et les incidents thrombotiques étaient associés de façon indépendante à une hausse de la mortalité à 30 jours. Les cas de diffusion des hématomes ont cependant été presque quatre fois plus répandus que les incidents thrombotiques (32,5 % vs 8,3 %) (figure 1). De plus, contrairement aux incidents thrombotiques, la diffusion des hématomes a à elle seule entraîné une incapacité importante mesurée au moyen de l'échelle de Rankin modifiée.

FIGURE 1 | Incidence : diffusion des hématomes versus incidents thrombotiques



Quand les données intermédiaires ont été présentées au congrès mondial sur l'AVC, il avait été possible d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement grâce à 452 patients des 530 recrutés. Ces patients s'étaient rendus aux urgences en raison d'une HIC et avaient pris un inhibiteur du FXa dans les 15 heures précédentes. Ils ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 de façon à recevoir de l'andexanet alfa ou les soins habituels; 86 % des témoins ont reçu un concentré de complexe prothrombinique (CCP).

Comme il avait été rapporté auparavant, l'agent déactivateur a fait preuve d'une meilleure efficacité hémostatique que les soins habituels, la différence entre les deux traitements se chiffrant à 13,4 %. Même s'ils ont été peu fréquents, les incidents thrombotiques ont été plus répandus dans le groupe expérimental (4,6 %).

Selon le Dr David J. Seiffge, médecin traitant principal au Département de neurologie de l'Hôpital universitaire Inselspital de Berne, en Suisse, les résultats d'une des analyses secondaires sur les conséquences cliniques des incidents thrombotiques et de la diffusion des

hématomes confirment que la maîtrise rapide de cette dernière au moyen d'un agent désactivateur comporte un net avantage dans les cas d'HIC provoquée par un inhibiteur du FXa.

Cette analyse des données de l'étude ANNEXA-I visait à « étayer les analyses du rapport entre les risques et les avantages en évaluant les répercussions cliniques de la diffusion des hématomes et des incidents thrombotiques sur les principaux paramètres d'évaluation que sont la mortalité et l'incapacité », a déclaré le Dr Seiffge.

### Effet de la diffusion des hématomes et des incidents thrombotiques

L'analyse secondaire présentée par le Dr Seiffge a servi à étudier le lien entre la diffusion des hématomes et les incidents thrombotiques et deux paramètres d'évaluation importants soit la mortalité à 30 jours et l'incapacité. La mortalité a été analysée au moyen d'un modèle de régression chronologique de Cox en fonction de covariables telles que l'âge, le sexe, les antécédents d'infarctus du myocarde (IM), les antécédents d'AVC et les antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). L'incapacité a été étudiée au cours d'une analyse déterminante sur l'incapacité fonctionnelle définie d'après un score  $\geq 4$  à l'échelle de Rankin modifiée.

Chez les patients dont l'hématome s'était étendu dans les 5 jours suivant leur répartition aléatoire, le risque de décès à 30 jours avait à peu près doublé (RRAa : 2,34; IC à 95 % : de 1,49 à 3,68) comparativement à ceux chez lesquels cela ne s'était pas produit. C'était aussi le cas chez les sujets aux prises avec un incident thrombotique (RRAa : 2,11; IC à 95 % : de 0,74 à 6,0) comparativement à ceux qui en étaient indemnes. Les intervalles de confiance calculés pour les incidents thrombotiques sont larges en raison de leur faible fréquence durant l'étude ANNEXA-I. Les chercheurs ont noté une interaction importante avec

l'âge avancé ( $p < 0,004$ ) et les antécédents d'ICC ( $p = 0,03$ ), mais pas avec les antécédents d'IM ou d'AVC. Le risque avait tendance à être plus grand chez les femmes ( $p = 0,087$ ).

Quant à l'incapacité (score  $\geq 4$  sur l'échelle de Rankin modifiée), les incidents thrombotiques ont été reliés à une hausse numérique, mais non statistiquement significative, du risque relatif approché (RRA : 1,22; IC à 95 % : de 0,33 à 4,45;  $p = 0,767$ ). La diffusion des hématomes, en revanche, a presque doublé le risque d'incapacité (RRA : 1,93, IC à 95 % : de 1,07 à 3,47;  $p = 0,029$ ). Les chercheurs n'ont établi aucun parallèle significatif entre les covariables et le risque d'incapacité, sauf pour ce qui est d'une diffusion rapide des hématomes au moment de la TDM préthérapeutique.

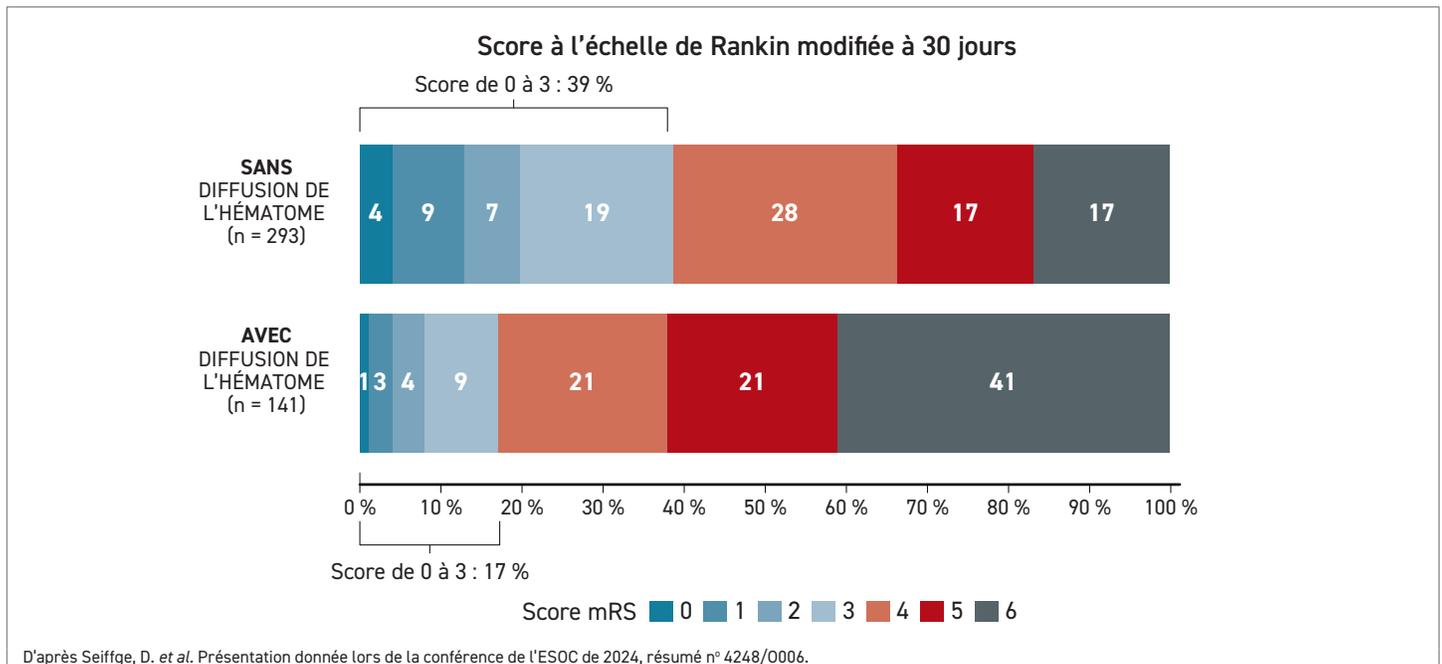
La proportion de sujets affichant un bon résultat fonctionnel à 30 jours était pratiquement identique, que les sujets aient subi un incident thrombotique ou non (32 % vs 31 %). Le Dr Seiffge a précisé qu'à l'inverse, 39 % des sujets dont l'hématome ne s'était pas étendu avaient obtenu de bons résultats fonctionnels comparativement à 17 % de ceux dont l'hématome avait progressé (score  $< 4$  à l'échelle de Rankin modifiée) (figure 2).

### Saignements et thrombose : similarité du risque de décès

Dans l'ensemble, les données montrent que le rapport des risques instantanés de décès à 30 jours est similaire que les patients soient aux prises avec une diffusion de leur hématome ou un incident thrombotique (RRI : 3,33 vs 2,98), mais les incidents thrombotiques étaient généralement beaucoup moins fréquents.

Le Dr Seiffge croit que la faible incidence des incidents thrombotiques pendant l'étude ANNEXA-I pourrait être un point faible de cette analyse secondaire, mais il a insisté sur l'importance de ces analyses circonstanciées pour confirmer le rapport risques-avantages acceptable des

**FIGURE 2 | Bons résultats fonctionnels : répartition des patients selon que leur hématome s'est étendu ou non**



agents déactivateurs des inhibiteurs du FXa. Étant donné la popularité grandissante de l'apixaban, du rivaroxaban, de l'edoxaban et d'autres anticoagulants oraux directs (AOD), il est impératif de pouvoir disposer d'agents déactivateurs.

Citant des données européennes, le Dr Seiffge a affirmé : « Les inhibiteurs du FXa sont responsables de 20 % environ des HIC ». Sur un graphique illustrant l'incidence des HIC depuis 2013, qui est restée relativement stable, les cas imputés à la warfarine sont passés de 20 % à moins de 10 %. À l'inverse, les AOD sont maintenant incriminés dans près de 20 % des cas, alors qu'ils l'étaient dans 3 % des cas auparavant (figure 3).

**Les inhibiteurs du FXa sont responsables de 20 % environ des HIC**

Une autre analyse a aussi servi à examiner le rapport risques-avantages relatif de l'andexanet alfa, un agent déactivateur des inhibiteurs du FXa, en combinant les données des études ANNEXA-I et ANNEXA-4, cette dernière ayant porté sur cet agent. Dans cette étude sans répartition aléatoire également publiée dans le *New England Journal of Medicine*, un parallèle a été établi entre l'andexanet alfa et une hémostase jugée bonne ou excellente dans les 12 heures chez 82 % des patients. Un incident thrombotique est survenu chez 10 % des sujets dans les 30 jours ayant suivi leur traitement.

« Après avoir combiné les données, nous avons constaté que des incidents thrombotiques s'étaient produits chez 10,4 % des patients traités par l'andexanet alfa », a déclaré le Dr Mike Sharma, directeur du Programme de prévention des AVC, à l'Université McMaster, de Hamilton, en Ontario. Trente-neuf (39) de ces incidents étaient des AVC ischémiques, 26 étaient des thromboembolies veineuses (TEV) et 22, des IM.

Un modèle de régression logistique a servi à établir un lien entre les caractéristiques initiales des patients et le risque d'incidents thrombotiques à partir des données combinées des études ANNEXA. Les variables prises en compte ont été les suivantes : l'âge, les antécédents d'incidents thrombotiques, les facteurs de risque vasculaire, la pression

artérielle et le foyer hémorragique qui comprenait le tube digestif et divers organes lors de l'étude ANNEXA-4.

**Aucun facteur prévisionnel n'a été découvert pour les incidents thrombotiques**

« Aucune des variables mesurées au départ n'a laissé entrevoir un risque plus élevé d'incidents thrombotiques », a rapporté le Dr Sharma. On se serait attendu à ce que des différences « soient utiles pour calculer le rapport entre les risques et les avantages » au moment de choisir un agent déactivateur pour réprimer un saignement provoqué par un inhibiteur du FXa, mais le Dr Sharma a laissé entendre qu'il reste du travail à faire.

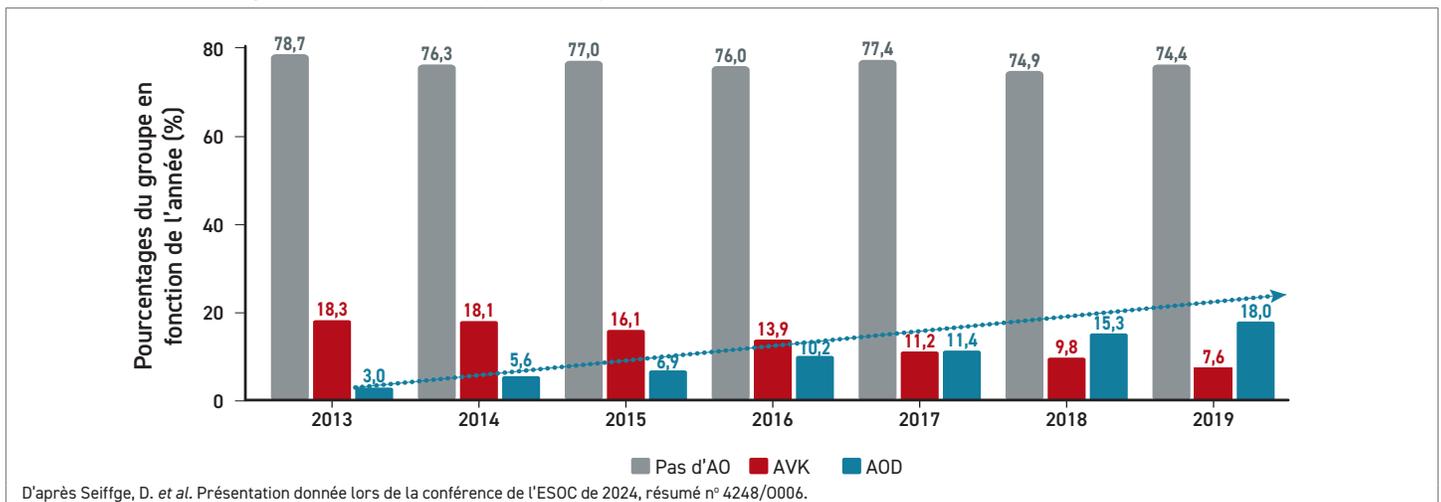
*Aucune des variables mesurées au départ n'a laissé entrevoir un risque plus élevé d'incidents thrombotiques*

S'appuyant sur une analyse connexe des incidents thrombotiques artériels et du risque que comportent les agents déactivateurs, le Dr Sharma a affirmé qu'il y avait effectivement un lien entre ces incidents et une hausse des décès en précisant qu'il ne s'agit là que d'une partie des nombreux travaux en cours visant à mieux cerner les facteurs prévisionnels permettant de quantifier et de qualifier les avantages et les risques d'un agent déactivateur des inhibiteurs du FXa chez un patient en particulier.

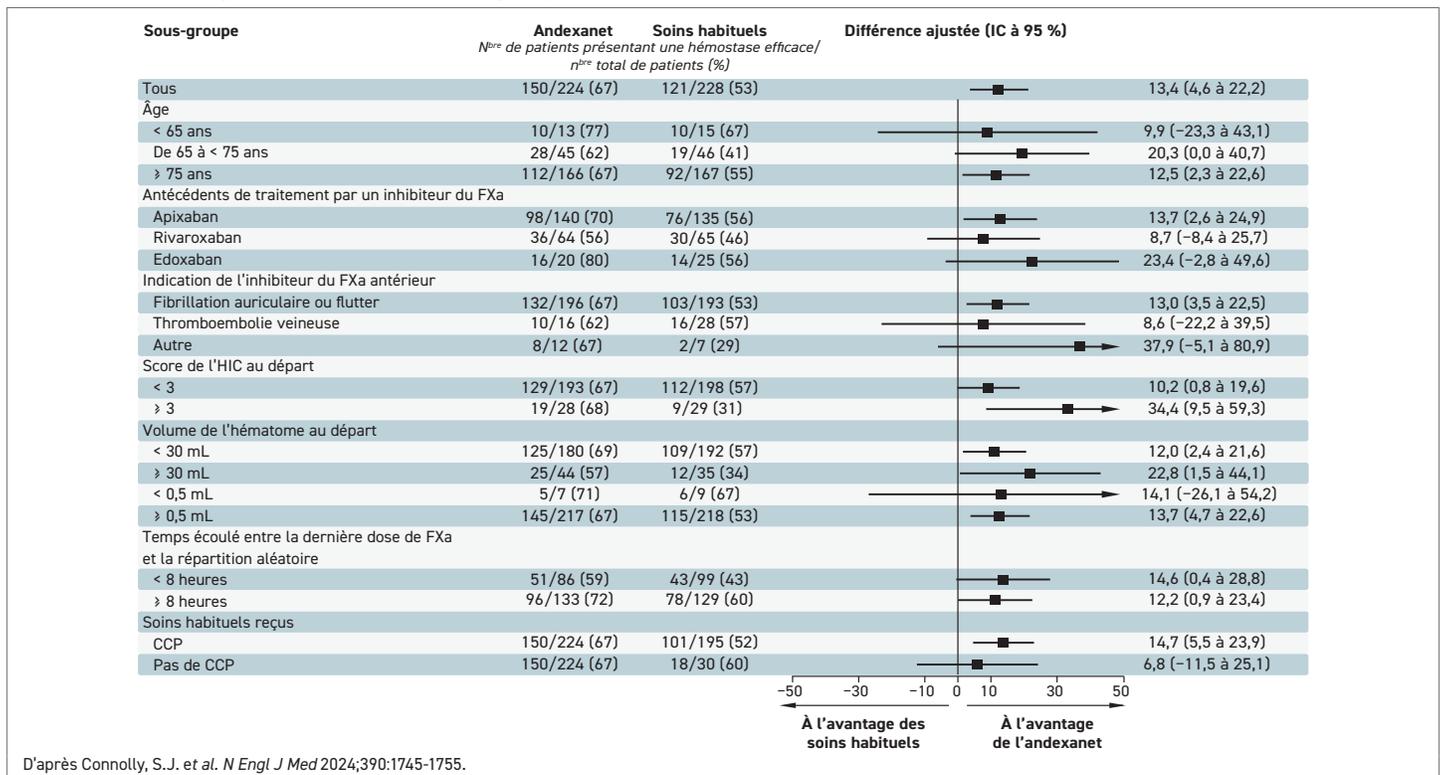
Malgré les efforts déployés pour examiner les risques relatifs chez les patients qui font une hémorragie intracrânienne ou autre après avoir pris un inhibiteur du FXa, les études publiées ont nettement établi un lien entre une déactivation rapide de l'inhibiteur du FXa et une baisse du risque hémorragique. L'étude ANNEXA-4 a mis au jour une réduction de 92 % de l'activité anti-FXa en quelques heures. Au bout de 12 heures, l'hémostase était bonne ou excellente chez 82 % des patients.

Lors de l'étude ANNEXA-I, où la plupart des patients du groupe soins habituels ont reçu un CCP, le taux de maîtrise jugée excellente, définie comme une diffusion des hématomes de 20 % au maximum, était beaucoup plus élevé avec l'andexanet alfa (55,9 % vs 45,3 %) tout comme le taux de maîtrise jugée bonne ou excellente

**FIGURE 3 |** Pourcentage de toutes les HIC qui sont imputables à un inhibiteur du FXa



**FIGURE 4 | Avantages constants d'un sous-groupe à l'autre**



D'après Connolly, S.J. et al. *N Engl J Med* 2024;390:1745-1755.

(63,9 % vs 52,4 %). L'augmentation du taux de maîtrise jugée bonne a été légère (8,0 % vs 7,1 %). Quant au seuil de diffusion des hématomes fixé à 12,5 % ou plus, l'avantage relatif de l'andexanet alfa avoisinait 45 % (11,6 % vs 19,0 %).

Le Dr Seiffge ayant constaté dans son analyse que les répercussions des incidents majeurs sur les résultats étaient indépendantes du traitement, l'effet d'une diffusion importante des hématomes sur l'augmentation du risque d'incapacité évaluée à l'aide de l'échelle de Rankin modifiée (≥ 4) n'était donc pas propre au traitement. Cela dit, les données collectées confirment l'intérêt clinique d'une diffusion restreinte des hématomes pour ce paramètre d'évaluation et la mortalité. S'il peut être intéressant de trouver des facteurs prévisionnels indépendants d'une diffusion des hématomes et des incidents thrombotiques pour améliorer le rapport entre les risques et les avantages pour chacun des patients, il est important de reconnaître que les bienfaits avaient tendance à être constants et généralisés dans les divers sous-groupes de l'étude ANNEXA-I (figure 4).

À l'avenir, les recherches pourraient porter sur l'évaluation des résultats en fonction du taux sérique de l'inhibiteur du FXa mesuré au moment du traitement ou de la dose d'andexanet alfa. Pour ce qui est d'empêcher la diffusion des

hématomes aux fins de prévention de la morbidité et des décès imputables aux HIC, les analyses les plus récentes appuient le principe voulant qu'un traitement rapide par l'andexanet alfa protège efficacement contre les conséquences les plus dévastatrices des saignements non réprimés.

### Conclusion

Venant remédier à l'absence d'agents désactivateurs à opposer aux inhibiteurs du FXa pour stopper leur effet anticoagulant dans les cas d'HIC ou de saignement majeur, l'andexanet alfa abaisse considérablement le risque de complications consécutives à une HIC et s'accompagne d'une faible hausse relative du risque d'incidents thrombotiques. Le risque que ces incidents surviennent est inégal. Dans l'étude ANNEXA-I, l'incidence des cas de diffusion des hématomes était quatre fois plus élevée que celle des incidents thrombotiques. Bien que ces deux complications provoquent une augmentation des décès, le lien entre la diffusion des hématomes et une incapacité fonctionnelle marquée confirmée par un score ≥ 4 à l'échelle de Rankin modifiée, est plus étroit. Les recherches en cours visent à raffiner les critères de sélection des patients afin d'obtenir des résultats optimaux, mais il demeure que les avantages du traitement avaient tendance à être favorables dans presque tous les sous-groupes de sujets recrutés à tout venant de l'étude ANNEXA-I. ●

**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. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. 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. © 2024. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MD</sup>