

e-Club

En médecine d'urgence

À chaque mois, la section de médecine d'urgence de la faculté de médecine de l'Université Laval présente un club de lecture.

Une critique de l'article présenté est distribuée à l'ensemble des membres du DMFMU.

Date de parution :
10 mai 2019

Auteurs :

Gabrielle Dumas R3, Formation complémentaire médecine d'urgence
Pierre-Gilles Blanchard R3, Médecine d'urgence spécialisée
Superviseur : Dre Élyse Berger Pelletier

Date du club de lecture : 9 avril 2019

Titre :

Efficacité du renversement urgent des nouveaux anticoagulants oraux par l'Andexanet alfa lors d'une hémorragie sévère

Référence :

Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. *Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors*. N Engl J Med. February 2019;NEJMoa1814051.
doi:10.1056/NEJMoa1814051.

Pubmedid : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30730782>

Question PICO :

Population :

Chez des patients anticoagulés à l'aide d'un inhibiteur du facteur Xa présentant une hémorragie majeure aiguë,

Intervention :

Est-ce que l'utilisation d'Andexanet alfa

Comparaison :

Outcome (issue) :

Réduit l'activité anti-facteur Xa, permet le contrôle hémorragique et s'avère sécuritaire?



UNIVERSITÉ
LAVAL

Faculté de médecine
Département de médecine familiale
et de médecine d'urgence

Conclusion des auteurs de l'article

Chez les patients avec une hémorragie majeure aiguë associée à l'utilisation d'un inhibiteur du facteur Xa, le traitement à l'aide de l'Andexanet alfa a réduit l'activité anti-facteur Xa et permis un contrôle hémostatique bon ou excellent chez 82 % des patients. Après un suivi de 30 jours, 10 % des patients ont subi un événement thrombotique et 14 % sont décédés. La réduction de l'activité anti-facteur Xa ne semble pas prédictive de l'efficacité hémostatique.

Grille d'analyse critique

Les résultats sont-ils valides?

Est-ce que les patients ont été randomisés? Non, il s'agit d'une étude à un seul groupe.

Est-ce que le suivi était suffisamment complet? Oui, l'étude évaluait le contrôle hémorragique aigu et les patients ont été suivis durant un minimum de 30 jours.

Quels sont les résultats?

Quelles sont l'ampleur et la précision de l'estimation de l'effet du traitement? 204 des 249 patients évalués ont obtenu une hémostase jugée de bonne à excellente (82 %). L'activité anti-facteur Xa a significativement été réduite par l'antidote, tant pour l'apixaban (92 % de réduction, IC 95 % 91-93) que pour le rivaroxaban (92 % de réduction, IC 95 % 88-94).

Comment puis-je appliquer les résultats?

Est-ce que les patients étudiés étaient semblables à ceux de ma pratique? Oui. La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude était de 77 ans; 51 % étaient de sexe masculin, 87 % de race blanche et 79 % anticoagulés secondairement à la fibrillation auriculaire. L'origine de l'hémorragie était intracrânienne chez 64 % des patients et gastro-intestinale chez 26 %.

Est-ce que tous les résultats importants cliniquement ont été pris en considération? Les auteurs rapportent l'effet de l'antidote sur l'activité anti-facteur Xa, sur le contrôle hémorragique et sur la survenue de complications comme les événements thromboemboliques et le décès. Il aurait été pertinent d'obtenir plus de détails quant aux issues centrées sur le patient tels le statut fonctionnel au congé, la durée de l'hospitalisation et les besoins transfusionnels. De plus, la description de l'impact pharmacoéconomique de la thérapie proposée aurait permis aux cliniciens de juger adéquatement de son rapport coût/bénéfice.

Est-ce que les bénéfices présumés du traitement sont supérieurs au potentiel néfaste et aux coûts? L'état actuel des connaissances ne nous permet pas de statuer sur cette question. D'une part, la plupart des NACO n'ont pas d'antidotes possédant une indication officielle pour le renversement d'urgence et d'autre part l'étude n'évalue aucun groupe contrôle qui permettrait au lecteur de mesurer le bénéfice.

Résultats importants

Selon le type d'inhibiteur du facteur Xa (apixaban, rivaroxaban et enoxaparin), l'activité anti-facteur Xa régresse respectivement de 92 % (IC 95 % 91-93), 92 % (IC 95 % 88-94) et 75 % (IC 95 % 66-79) suite au bolus initial d'Andexanet alfa, avant de remonter progressivement après la perfusion. Cette molécule permet une hémostase jugée de bonne à excellente chez 82 % des patients. Ce contrôle hémostatique n'est pas significativement corrélé à la réduction de l'activité anti-facteur Xa mesurée. L'incidence d'événements thromboemboliques suite à l'utilisation de cet agent a été de 10 % à 30 jours et 14 % des patients sont décédés au cours de cette même période, majoritairement de causes cardiovasculaires (70 %). Deux participants ont expérimenté une réaction secondaire à l'infusion du produit.

Commentaires généraux des réviseurs et conclusions

Au niveau méthodologique, cette étude possède d'importantes limitations. Premièrement, nous ne retrouvons aucun groupe contrôle pour juger de l'efficacité du traitement. Ainsi, les patients, cliniciens et investigateurs ne sont pas aveugles au traitement. Ensuite, l'échantillon choisi en est un de convenance, les patients les plus malades étant exclus (GCS < 7, hématome important, chirurgie d'urgence). Le manuscrit fait également état de changements importants au protocole au cours de l'étude. Par exemple, la mesure de l'efficacité homéostatique a été ramenée à 12 heures plutôt que 24 heures. Plusieurs issues centrées sur le patient sont occultées et d'autres font intervenir des critères subjectifs. Ces limitations apparaissent encore plus sévères lorsque nous considérons que l'étude est subventionnée, produite et supervisée par Portola Pharmaceuticals, le fabricant de l'Andexanet alfa.

Nous pouvons conclure que dans un échantillon de convenance, l'Andexanet alfa permet le contrôle hémostatique d'une hémorragie associée à la prise d'un NACO sans corrélation franche avec la réduction d'activité anti-facteur Xa. Au minimum cette conclusion jette un doute quant à l'efficacité mécanistique du produit. Un essai randomisé contrôlé s'avère nécessaire pour émettre une recommandation formelle.

Application clinique et mes patients

Une proportion croissante de nos patients sont anticoagulés à l'aide de NACO. Nous devons traiter davantage de patients subissant une hémorragie sévère, compliquée par la prise d'un NACO. Au Canada, outre l'Idarucizumab, aucun antidote ne possède d'indication reconnue pour renverser une anticoagulation induite par un NACO. Malgré tout, certains guides de pratique suggèrent de considérer les concentrés de complexe prothrombique (CCP) en cas d'hémorragie menaçant la vie. Cette situation est appelée à évoluer avec l'approbation en 2018 de la Food and Drug Administration (FDA) du recours à l'Andexanet alfa dans une telle situation.

L'étude ANNEXA-4 démontre que l'Andexanet alfa diminue grandement l'activité anti-facteur Xa tout en permettant un bon contrôle de l'hémostase. Cependant, l'ampleur de l'effet est difficilement quantifiable puisque peu d'issues centrées sur le patient sont rapportées et qu'aucun comparateur n'est étudié. De plus, les critères d'inclusion stricts font en sorte que nous ne possédons pas de données concernant l'efficacité du médicament chez les patients critiques.

Au-delà des doutes concernant son efficacité clinique, cette molécule pourrait exercer une pression sur notre système de santé, sa pérennité et générer des iniquités. Selon le protocole utilisé, l'antidote est associé à des coûts variant entre 30 000 \$ et 60 000 \$. Le clinicien doit donc être conscient que son choix d'y avoir recours pourrait amener une réallocation de ressources et porter atteinte à d'autres usagers.

Que dois-je dire à mon patient?

Vous souffrez d'un saignement majeur, compliqué par le médicament que vous prenez pour « éclaircir votre sang ». Un antidote est nouvellement commercialisé pour renverser d'urgence votre anticoagulation. Cependant, à l'heure actuelle, nous ne savons pas s'il parvient à mieux contrôler l'hémorragie que les traitements usuels et son utilisation comporte des risques d'événements indésirables majeurs. Dans ces conditions, je ne peux recommander l'utilisation du nouvel antidote. D'autres études devront être réalisées pour statuer sur son réel rapport coût/bénéfice.