



HAL
open science

Les antidotes des anticoagulants oraux directs : développement, mise sur le marché et intérêts thérapeutiques

Clément Segura

► **To cite this version:**

Clément Segura. Les antidotes des anticoagulants oraux directs : développement, mise sur le marché et intérêts thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297543

HAL Id: hal-03297543

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297543>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2018

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement
Le Lundi 28 Mai 2018, sur un sujet dédié à :

**Les antidotes des anticoagulants oraux directs :
Développement, mise sur le marché et intérêts thérapeutiques**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Clément SEGURA

né le 14 Mars 1993 à Neufchâteau

Membres du Jury

Président :	Madame FAIVRE Béatrice,	Professeur des Universités, Hématologie, Biologie cellulaire
Juges :	Monsieur PERRIN Julien, Madame MARTIN Michèle, Monsieur LEON Anthony,	Maître de Conférences des Universités, Hématologie biologique, Praticien Hospitalier Médecin biologiste, Praticien Hospitalier Pharmacien biologiste, Praticien Hospitalier

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen/Directrice des études

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAFOULET

Responsables de la filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

François DUPUIS

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

*Section CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>

François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

*A ma présidente de thèse, Madame le Professeur Béatrice Faivre,
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie,*

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et pour votre analyse pertinente de mon travail, je vous exprime ma plus profonde gratitude.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Julien Perrin,

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Praticien Hospitalier,

Pour avoir mené la direction de cette thèse, pour votre disponibilité et votre aide précieuse, merci pour votre accompagnement tout au long de ce travail. Vous trouverez ici l'expression de mon plus grand respect et de mon indéfectible reconnaissance.

Aux membres du jury,

Madame le Docteur Michèle Martin,

Médecin biologiste, Praticien Hospitalier,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury, je vous remercie sincèrement de l'intérêt que vous portez à mon travail.

Monsieur le Docteur Anthony Léon,

Pharmacien biologiste, Praticien Hospitalier,

Pour m'avoir précieusement aidé et pour tes conseils de praticien, je souhaite que ce travail soit à la hauteur de tes espérances et qu'il te soit utile dans ta pratique professionnelle.

A ma fiancée, Anne Julie, l'amour de ma vie,

Pour m'avoir soutenu indéfiniment durant ce projet et durant toutes ces années, tu es celle sans qui je ne serais jamais devenu pharmacien. Je te dédie cette thèse, pour que tu saches à quel point je suis reconnaissant envers toi. Merci d'être présente à mes côtés depuis plus de 9 ans, de partager ma vie, de me rendre heureux et de m'aimer.

A ma mère,

Merci d'être présente depuis le tout début, j'espère pouvoir te rendre fière aujourd'hui.

A Manu,

Je t'exprime ma sincère gratitude pour m'avoir accompagné tout au long de mes études, pour ton aide précieuse, et pour m'avoir permis d'être dans les meilleures conditions afin de réussir.

A Romane,

Ma petite sœur adorée, je te remercie pour tous ces moments passés ensemble et pour ton grand soutien. J'espère être un exemple pour toi.

A Sandrine,

Pour m'avoir soutenu durant ce travail, je te remercie pour tes encouragements.

A ma famille,

Merci à tous pour votre affection et votre présence à mes côtés.

A la famille Fattet, ma belle-famille,

Je vous remercie de m'avoir chaleureusement accueilli parmi vous, et merci pour votre soutien.

A Justine

Merci pour ton soutien et ton appui logistique.

Aux Pharmas,

Gabriel, Lauranne, Louise, Océane, Orlane,

Je vous remercie pour tous ces moments partagés ensemble, sur les bancs de la faculté comme lors de nos soirées, je compte bien faire perdurer ce lien d'amitié pendant de nombreuses années encore.

A la pharmacie Pott, ma première pharmacie,

Pour m'avoir accueilli lors de mes stages universitaires et pour m'avoir enseigné le métier de pharmacien, je vous exprime ma reconnaissance. Vous m'avez permis de bénéficier d'une formation de qualité tout au long de ces années.

A la pharmacie Pierson-Vollmar,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez témoignée en m'engageant dans votre officine. Vous m'avez offert la possibilité de prouver mes qualités de pharmacien et de m'épanouir professionnellement au sein d'une super équipe.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	14
LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES TABLEAUX	19
INTRODUCTION.....	20
I. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE	21
I.1. L'HEMOSTASE PRIMAIRE	21
I.1.1. Temps vasculaire.....	21
I.1.2. Temps plaquettaire	22
I.1.2.1. Adhésion.....	22
I.1.2.2. Activation.....	22
I.1.2.3. Agrégation.....	23
I.1.3. Cellules sous-endothéliales.....	23
I.2. COAGULATION PLASMATIQUE	23
I.2.1. Initiation.....	24
I.2.2. Amplification	24
I.2.3. Rétro-activation.....	25
I.2.4. Fibrino-formation	25
I.2.5. Régulation de la coagulation	25
I.3. FIBRINOLYSE	26
I.4. CONCLUSION.....	27
II. LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS.....	28
II.1. INTRODUCTION.....	28
II.2. INHIBITEUR DU FACTEUR IIa (THROMBINE) : DABIGATRAN (PRADAXA®).....	28
II.2.1. Forme pharmaceutique.....	28
II.2.2. Pharmacodynamie.....	28
II.2.3. Pharmacocinétique.....	29
II.2.4. Indications thérapeutiques et posologies	30
II.2.5. Contre-indications	31
II.2.6. Précautions d'emploi	31
II.2.7. Interactions médicamenteuses.....	31
II.2.8. Effets indésirables.....	32
II.2.9. Surdosage.....	32
II.3. INHIBITEURS DU FACTEUR Xa	33
II.3.1. Rivaroxaban (Xarelto®)	33
II.3.1.1. Forme pharmaceutique.....	33
II.3.1.2. Pharmacodynamie	33
II.3.1.3. Pharmacocinétique.....	34
II.3.1.4. Indications thérapeutiques et posologies.....	34
II.3.1.5. Contre-indications	35
II.3.1.6. Précautions d'emploi	35
II.3.1.7. Interactions médicamenteuses	35
II.3.1.8. Effets indésirables.....	36
II.3.1.9. Surdosage.....	36
II.3.2. Apixaban (Eliquis®).....	36
II.3.2.1. Forme pharmaceutique.....	36

II.3.2.2.	Pharmacodynamie	36
II.3.2.3.	Pharmacocinétique	36
II.3.2.4.	Indications thérapeutiques et posologies.....	37
II.3.2.5.	Contre-indications	38
II.3.2.6.	Précautions d'emploi	38
II.3.2.7.	Interactions médicamenteuses	38
II.3.2.8.	Effets indésirables.....	38
II.3.2.9.	Surdosage.....	39
II.3.3.	Edoxaban.....	39
II.3.3.1.	Forme pharmaceutique.....	39
II.3.3.2.	Pharmacodynamie	39
II.3.3.3.	Pharmacocinétique.....	39
II.3.3.4.	Indications thérapeutiques et posologies.....	40
II.3.3.5.	Contre-indications	40
II.3.3.6.	Précautions d'emploi	41
II.3.3.7.	Interactions médicamenteuses	41
II.3.3.8.	Effets indésirables.....	41
II.3.3.9.	Surdosage.....	41
II.4.	TABLEAU RECAPITULATIF (INDICATIONS, POSOLOGIES).....	43
II.5.	PRINCIPAUX AVANTAGES PAR RAPPORT AUX AUTRES ANTICOAGULANTS (HEPARINES, AVK).....	44
II.5.1.	Facilité d'utilisation des AOD par rapport aux AVK.....	44
II.5.1.1.	Suivi biologique.....	44
II.5.1.2.	Délai d'action	44
II.5.1.3.	Interactions médicamenteuses	44
II.5.1.4.	Effets indésirables.....	45
II.5.2.	Comparaison avec les héparines.....	45
II.6.	INCONVENIENTS MAJEURS	45
II.6.1.	Contre-indication chez les porteurs de prothèse valvulaire cardiaque.....	45
II.6.2.	Éléments notables.....	46
II.6.3.	Insuffisance rénale.....	46
III.	ÉTAT DES LIEUX SUR LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS	47
III.1.	ÉTUDES INTERNATIONALES.....	47
III.1.1.	Dabigatran : études RE-LY et RECOVER.....	47
III.1.1.1.	Dabigatran et FANV : étude RE-LY.....	47
III.1.1.2.	Dabigatran et ETEV : étude RECOVER.....	48
III.1.2.	Rivaroxaban : études ROCKET-AF et EINSTEIN	49
III.1.2.1.	Rivaroxaban et FANV : étude ROCKET-AF	49
III.1.2.2.	Rivaroxaban et ETEV : étude EINSTEIN.....	50
III.1.3.	Apixaban : études ARISTOTLE et AMPLIFY	50
III.1.3.1.	Apixaban et FANV : étude ARISTOTLE	50
III.1.3.2.	Apixaban et ETEV : étude AMPLIFY.....	51
III.2.	ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES AOD ENTRE 2008 ET 2013	52
III.3.	DONNEES PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUES ET DE PHARMACOVIGILANCE	53
III.3.1.	Étude NACORA-BR	53
III.3.2.	Étude NACORA-Switch.....	54
III.3.3.	Comités Techniques de Pharmacovigilance	54
III.3.3.1.	Compte-rendu du comité technique 16 juin 2015	55
III.3.3.2.	Compte-rendu du comité technique du 14 juin 2016.....	56
III.3.4.	Études internationales de phase IV : études en vie réelle.....	56
III.3.4.1.	Tseng et al. : étude sur la fibrillation atriale.....	56
III.3.4.2.	Jun et al. : étude sur les thromboses veineuses.....	57
III.3.5.	Comparatif des données épidémiologiques.....	57
III.4.	CAS RAPPORTES D'HEMORRAGIES SEVERES LIEES AUX ANTICOAGULANTS	59
III.4.1.	Estimation du nombre de cas	59

III.4.2.	Dabigatran.....	59
III.4.3.	Rivaroxaban.....	61
III.4.4.	Apixaban.....	62
III.5.	IMPORTANCE DE LA MISE A DISPOSITION DES ANTIDOTES.....	63
IV.	ANTIDOTES DES AOD.....	65
IV.1.	ANTIDOTE SPECIFIQUE DU DABIGATRAN : IDARUCIZUMAB (PRAXBIND®).....	65
IV.1.1.	Structure chimique de l'antidote.....	65
IV.1.2.	Pharmacodynamie.....	66
IV.1.3.	Pharmacocinétique.....	66
IV.1.4.	Développement de la molécule : études précliniques et cliniques.....	67
IV.1.4.1.	Sécurité préclinique.....	67
IV.1.4.2.	Études cliniques.....	67
IV.1.4.3.	Étude de phase III : RE-VERSE AD – Résultats intermédiaires.....	68
IV.1.4.4.	Étude de phase III : RE-VERSE AD – Résultats finaux.....	70
IV.1.5.	Mise sur le marché : obtention de l'AMM.....	72
IV.1.6.	Indication.....	72
IV.1.7.	Posologie et mode d'administration.....	72
IV.1.8.	Suivi thérapeutique.....	73
IV.1.8.1.	Effet rebond.....	74
IV.1.9.	Effets indésirables.....	75
IV.2.	ANTIDOTE DES INHIBITEURS DU FACTEUR Xa : ANDEXANET ALFA (ANDEXXA®).....	75
IV.2.1.	Structure chimique de l'antidote.....	75
IV.2.2.	Pharmacodynamie.....	76
IV.2.3.	Pharmacocinétique.....	76
IV.2.4.	Développement : études cliniques.....	77
IV.2.4.1.	Phase 1.....	77
IV.2.4.2.	Phase 2.....	78
IV.2.4.3.	Phase 3.....	82
IV.2.5.	Mise sur le marché : développement en cours.....	86
IV.2.6.	Posologie et mode d'administration.....	87
IV.2.7.	Effets indésirables.....	87
IV.3.	ANTIDOTE UNIVERSEL : CIRAPARANTAG (PEROSPHERE).....	87
IV.3.1.	Structure chimique.....	87
IV.3.2.	Pharmacodynamie.....	88
IV.3.3.	Pharmacocinétique.....	88
IV.3.4.	Développement.....	88
IV.3.4.1.	Études précliniques.....	88
IV.3.4.2.	Étude clinique de phase 1.....	89
IV.3.4.3.	Études cliniques de phase 2.....	91
IV.3.5.	Posologie et mode d'administration.....	91
IV.3.6.	Effets indésirables.....	91
IV.4.	SYNTHESE DES DIFFERENTS ANTIDOTES.....	92
V.	INTERETS THERAPEUTIQUES DES ANTIDOTES.....	93
V.1.	L'ERE PRE-ANTIDOTES.....	93
V.1.1.	Facteurs de risque de saignement chez les patients sous AOD.....	93
V.1.2.	Actions préventives vis-à-vis du risque hémorragique.....	93
V.1.3.	Protocoles de prise en charge des hémorragies graves.....	94
V.1.3.1.	Traitements symptomatiques.....	95
V.1.3.2.	Traitements pharmacocinétiques.....	95
V.1.3.3.	Traitements pharmacodynamiques.....	95
V.1.3.4.	Conduite pratique.....	96

V.1.4.	Prise en charge des patients sous AOD en cas de chirurgie ou de geste interventionnel.....	98
V.1.4.1.	Évaluation du risque hémorragique.....	99
V.1.4.2.	Évaluation du risque thrombotique	99
V.1.4.3.	Intervention programmée.....	99
V.1.4.4.	Intervention d'urgence.....	101
V.1.4.5.	Efficacité mal établie des agents hémostatiques.....	104
V.2.	L'ERE DES ANTIDOTES : DANS QUELS CONTEXTES SONT INDIQUES LES ANTIDOTES ?.....	104
V.2.1.	Protocoles de réversion rapide des effets anticoagulants du dabigatran et fiche de bon usage 104	
V.2.1.1.	Le Groupe d'Intérêts en Hémostase Périopératoire.....	104
V.2.1.2.	Exemple du CHRU de Nancy : fiches COMEDIMS.....	109
V.2.1.3.	Exemple du Centre Hospitalier Émile Durkheim : fiche de bon usage.....	111
V.2.2.	American Heart Association	112
V.2.3.	Réversion du dabigatran : cas concrets rapportés dans la littérature	113
V.2.3.1.	Exemple d'une dissection aortique.....	113
V.2.3.2.	Prise en charge de saignements associés au dabigatran.....	113
V.2.3.3.	Hémorragie rétropéritonéale chez une patiente de 82 ans	114
V.2.3.4.	Exemple d'une ponction lombaire réalisée en urgence.....	115
V.2.3.5.	Exemple d'une transplantation cardiaque	116
V.2.3.6.	Exemple d'une hémorragie gastro-intestinale à la suite d'une chirurgie orthopédique.....	116
V.2.3.7.	Exemple d'une hémorragie gastro-intestinale	117
V.2.3.8.	Exemple d'un hématome cérébelleux.....	117
V.2.4.	Limites et échecs	118
V.2.4.1.	Anaphylaxie sous idarucizumab	118
V.2.4.2.	Hémorragie gastro-intestinale sous dabigatran non résolue par idarucizumab	119
V.3.	DONNEES MEDICOECONOMIQUES : EVALUATION DE L'IMPACT BUDGETAIRE DE L'IDARUCIZUMAB VIA LE QUESTIONNAIRE DELPHI.....	119
	CONCLUSION.....	122
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	124
	ANNEXES	137

LISTE DES ABREVIATIONS

- AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de santé
- AOD** : Anticoagulants Oraux Directs
- aPTT** : *activated Partial Thromboplastin Time*
- ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu
- AT** : Antithrombine
- ATP** : Adénosine Tri-Phosphate
- ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- AVK** : Antagoniste de la Vitamine K
- BPCO** : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- Ca²⁺** : ion Calcium
- CCP** : Concentré de Complexe Prothrombinique
- CH** : *Constant Heavy*
- CHMP** : Comité des Médicaments à Usage Humain
- CHRU** : Centre Hospitalier Régional Universitaire
- CL** : *Constant Light*
- Cl_{cr}** : Clairance de la Créatinine
- CNAMTS** : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie et des Travailleurs Salariés
- COMEDIMS** : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
- CT** : Comité Technique
- CTPV** : Comité Technique de Pharmacovigilance
- CYP** : Cytochromes P450
- DDJ** : Dose Définie Journalière
- DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire
- ECT** : *Ecarin Clotting Time*
- EEG** : Électro-encéphalogramme
- EP** : Embolie Pulmonaire
- ES** : Embolie systémique

ETEV : Évènement Thromboembolique Veineux
Fab : *Fragment antigen binding*
FANV : Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire
FDA : *Food and Drug Administration*
FT : Facteur Tissulaire
FvW : Facteur von Willebrand
FXa : Facteur Xa
GEHT : Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose
GI : Gastro-intestinale (hémorragie)
GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire
GP : Glycoprotéine
HAS : Haute Autorité de Santé
Hb : Hémoglobine
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF : Héparine Non Fractionnée
HPLC/MS : Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à la Spectrométrie de Masse
HR : *Hazard Ratio*
IC : Intracrânienne (hémorragie)
INR : *International Normalized Ratio*
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ISTH : *International Society on Thrombosis and Haemostasis*
IV : Intraveineuse (voie)
kDa : kiloDalton
NEJM : *New England Journal of Medicine*
NFS : Numération de la Formule Sanguine
mmHG : millimètre de mercure
NO : *Nitric Oxyd*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P-gp : Glycoprotéine P
PAI : *Plasminogen Activated Inhibitor*
PDF : Produits de Dégradation de la Fibrine
PFC : Plasma Frais Congelé
PGI₂ : Prostaglandine I₂

PSA : Antigène Spécifique de la Prostate
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RFU : *Relative Fluorescence Unit*
ROTEM : *Rotational Thromboelastometry*
SMR : Service Médical Rendu
t-PA : Activateur tissulaire du Plasminogène
TAFI : *Thrombin-Activable Fibrinolysis Inhibitor*
TCA : Temps de Céphaline Activée
TDM : Tomodensitométrie
TFPI : *Tissue Factor Pathway Inhibitor*
TIH : Thrombopénie Induite par Héparine
TP : Temps de Prothrombine
TQ : Temps de Quick
TT : Temps de Thrombine
TTd : Temps de Thrombine dilué
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
VH : *Variable Heavy*
VL : *Variable Light*
WBCT : *Whole Blood Clotting Time*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma représentant l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaires (3)	23
Figure 2 : Schéma du mécanisme de la coagulation plasmatique (3)	26
Figure 3 : Mécanisme d'action du dabigatran (8)	29
Figure 4 : Pharmacocinétique du dabigatran (9).....	30
Figure 5 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du facteur Xa (8).....	33
Figure 6 : Pharmacocinétique du rivaroxaban (9).....	34
Figure 7 : Pharmacocinétique de l'apixaban (9)	37
Figure 8 : Pharmacocinétique de l'edoxaban (9)	40
Figure 9 : Évolution trimestrielle des ventes d'AVK, de dabigatran, de rivaroxaban et d'apixaban (janvier 2008-septembre 2013), données Celtipharm (40)	52
Figure 10 : Structure schématique de la thrombine, du dabigatran et de l'idarucizumab (69).	65
Figure 11 : Complexe idarucizumab-dabigatran (72)	66
Figure 12 : Réversion de l'effet anticoagulant mesurée par le dTT au cours du temps.....	69
Figure 13 : Réversion de l'effet anticoagulant mesurée par l'ECT au cours du temps.....	69
Figure 14 : Réversion de l'effet anticoagulant exprimée par le dTT, l'aPTT et la concentration en dabigatran libre au cours du temps (78)	71
Figure 15 : Présentation du Praxbind® (72).....	73
Figure 16 : Perfusion de deux flacons en intraveineuse (82).....	73
Figure 17 : Injection de deux bolus en intraveineuse (82).....	73
Figure 18 : Concentration initiale de dabigatran sans et avec effet rebond (83)	74
Figure 19 : Schéma de l'andexanet alfa (86)	76
Figure 20 : Concentrations en andexanet alfa en fonction du temps - Phase 1 (A) et phase 2 (B) (90).....	77
Figure 21 : Activité anti-Xa du rivaroxaban en fonction du temps, en présence de plusieurs doses d'andexanet alfa (91).....	78
Figure 22 : Activité anti-Xa (ng/mL) en fonction du temps après l'administration d'andexanet alfa – cohortes 1 à 3 (A) et cohortes 4 à 6 (B) (90)	80
Figure 23 : Activité anti-Xa (ng/mL) en fonction du temps après l'injection d'andexanet alfa (22).....	81
Figure 24 : Activité anti-Xa (ng/mL) en fonction du temps après administration d'andexanet alfa chez des sujets traités par rivaroxaban (94).....	85
Figure 25 : Activité anti-Xa (ng/mL) en fonction du temps après administration d'andexanet alfa chez des sujets traités par apixaban (94).....	86

Figure 26 : Structure moléculaire du ciraparantag (98).....	87
Figure 27 : Positions des sites de fixation des anticoagulants sur ciraparantag (99)	88
Figure 28 : Variation du temps de coagulation (%) selon le dosage de ciraparantag injecté en fonction du temps (98).....	89
Figure 29 : Variation du temps de coagulation (%) selon la dose de ciraparantag injectée en fonction du temps (103).....	90
Figure 30 : Prise en charge d'une hémorragie grave chez un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban selon la concentration en médicament (122)	97
Figure 31 : Prise en charge d'une hémorragie grave chez un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban en cas d'absence de concentration en médicament (122).....	98
Figure 32 : Modalités d'interruption de l'AOD lors de gestes invasifs à faible risque hémorragique (124)	100
Figure 33 : Gestion périopératoire des AOD en fonction du risque hémorragique (124).....	100
Figure 34 : Conduite à tenir en cas de besoin urgent de chirurgie avec dosage spécifique pour le dabigatran, GIHP 2013 (127)	101
Figure 35 : Conduite à tenir en cas de besoin urgent de chirurgie avec dosage spécifique pour le rivaroxaban, GIHP 2013 (127)	102
Figure 36 : Conduite à tenir en cas de besoin urgent de chirurgie sans dosage spécifique pour le dabigatran, GIHP 2013 (127)	103
Figure 37 : Conduite à tenir en cas de besoin urgent de chirurgie sans dosage spécifique pour le rivaroxaban, GIHP 2013 (127).....	103
Figure 38 : Protocole de prise en charge d'un patient présentant une hémorragie sous dabigatran (GIHP) (130)	106
Figure 39 : Protocole de prise en charge d'un geste invasif urgent sous dabigatran (GIHP) (130)	107
Figure 40 : Protocole de prise en charge d'une anesthésie, analgésie ou intervention chirurgicale urgente sous dabigatran (GIHP) (130).....	108
Figure 41 : Protocole de prise en charge d'une hémorragie sous anticoagulant oral direct – Propositions du GIHP (116) (130).....	109
Figure 42 : Protocole de prise en charge d'une hémorragie sous dabigatran – fiche COMEDIMS CHRU Nancy (131)	110
Figure 43 : Représentation graphique des coûts de la prise en charge des situations cliniques sans ou avec idarucizumab (144)	121

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Indications et posologies de Pradaxa®	30
Tableau II : Tests d'hémostase et valeurs attendues pour dabigatran (7).....	32
Tableau III : Indications et posologies du Xarelto®	34
Tableau IV : Indications et posologies de Eliquis®.....	37
Tableau V : Indications et posologies de Lixiana®	40
Tableau VI : Synthèse des 4 anticoagulants oraux directs (23)	43
Tableau VII : Effets indésirables hémorragiques du dabigatran dans l'étude RE-LY.....	47
Tableau VIII : Effets indésirables hémorragiques du dabigatran dans l'étude RECOVER.....	48
Tableau IX : Effets indésirables hémorragiques du rivaroxaban dans l'étude ROCKET-AF..	49
Tableau X : Effets indésirables hémorragiques du rivaroxaban dans l'étude EINSTEIN	50
Tableau XI : Effets indésirables hémorragiques de l'apixaban dans l'étude ARISTOTLE.....	51
Tableau XII : Effets indésirables hémorragiques de l'apixaban dans l'étude AMPLIFY	51
Tableau XIII : Tableau comparatif sur les hémorragies majeures - études cliniques <i>versus</i> vie réelle (FA).....	58
Tableau XIV : Tableau comparatif sur les hémorragies majeures - études cliniques <i>versus</i> vie réelle (ETEVE)	58
Tableau XV : Tableau estimatif du nombre de cas rapportés dans la littérature	59
Tableau XVI : Résultats des études ANNEXA-A et ANNEXA-R.....	83
Tableau XVII : Dose d'andexanet alfa administrée en fonction de l'anticoagulant (95).....	84
Tableau XVIII : Études cliniques en cours sur le ciraparantag	91
Tableau XIX : Agents de réversion des AOD (109,110)	92
Tableau XX : Synthèse des possibles traitements de réversion des AOD (117)	96
Tableau XXI : Recommandations AHA.....	112
Tableau XXII : Coûts estimatifs de la prise en charge des situations cliniques sans ou avec idarucizumab (143).....	120

INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux directs, apixaban, dabigatran et rivaroxaban, sont apparus depuis moins de dix ans dans une classe thérapeutique déjà représentée par les antagonistes de la vitamine K. Tout d'abord encensés pour leur mécanisme d'action innovant face à des anticoagulants vieillissants, puis longtemps décriés en raison de l'absence d'antidote spécifique, les AOD bénéficient de preuves scientifiques clairement établies et d'une utilisation en vie réelle croissante.

Maîtriser la coagulation d'un patient a toujours été essentiel. Cela permet de traiter les maladies thromboemboliques veineuses mais aussi de les prévenir lors d'une chirurgie orthopédique, ou d'éviter des complications cardio-vasculaires chez des patients atteints de fibrillation atriale. Auparavant appelés « nouveaux anticoagulants oraux directs », ces molécules ont aujourd'hui une efficacité bien établie dans ces indications.

Les praticiens ont réussi à leur trouver une place dans la stratégie thérapeutique, aidés par la Haute Autorité de Santé et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Cependant, l'absence d'agent de réversion spécifique disponible sur le marché a été clairement soulignée lors de l'état des lieux sur les anticoagulants dressé par l'ANSM en 2014 (1), surtout face à une famille thérapeutique possédant son propre antidote dont le rapport bénéfice-risque est connu depuis des années.

Des innovations thérapeutiques apparaissent chaque année dans le monde médical. Il existe maintenant des antidotes en phase de recherche dont le but est de pallier à l'inconvénient majeur des AOD. Leur apparition sur le marché pourrait apporter une alternative thérapeutique et améliorer la prise en charge de patients avec l'un de ces anticoagulants et souffrant d'hémorragie par exemple.

Le travail réalisé se déroulera en plusieurs parties et s'articulera autour de ces nouveaux agents de réversion. Après avoir brièvement rappelé la physiologie de l'hémostase, les différents anticoagulants oraux directs seront détaillés dans la seconde partie et un état des lieux centré sur les accidents hémorragiques sera dressé en troisième partie. Le but sera de cibler les inconvénients des anticoagulants et notamment la survenue d'accidents hémorragiques.

Ensuite, le travail portera sur le développement des nouveaux antidotes spécifiques des AOD, des études précliniques à leur utilisation encadrée lors des essais cliniques. Cette partie regroupera l'ensemble des données pertinentes sur ces molécules et évoquera la mise sur le marché de l'un d'entre eux, l'idarucizumab, qui a récemment obtenu l'autorisation de mise sur le marché.

Pour terminer, la cinquième partie traitera des bénéfices éventuels qu'ils peuvent apporter dans la stratégie thérapeutique de prise en charge d'une hémorragie grave ou d'une chirurgie urgente sous AOD et des cas cliniques seront rapportés pour illustrer ces propos.

I. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

L'hémostase regroupe l'ensemble des mécanismes visant à maintenir le sang dans un état fluide à l'intérieur des vaisseaux et à limiter les pertes sanguines en cas de brèche vasculaire. Son objectif est de maintenir un état d'équilibre physiologique permettant d'éviter les hémorragies ainsi que les thromboses.

Classiquement, on distingue trois étapes :

- L'hémostase primaire ;
- La coagulation plasmatique ;
- La fibrinolyse.

L'hémostase primaire permet de former, dans le sang, un thrombus blanc composé de plaquettes circulantes.

La coagulation plasmatique permet de consolider le thrombus ainsi formé en y incorporant un réseau de fibrine insoluble assemblé à partir de fibrinogène soluble et de globules rouges ; on obtient alors un thrombus rouge.

Enfin, la fibrinolyse permet de contrôler la coagulation et de résorber le thrombus hémostatique pour permettre la réparation de la paroi vasculaire

Ces trois processus sont initiés simultanément dès lors que survient une brèche vasculaire. L'hémostase est un mécanisme complexe, d'installation rapide, regroupant une multitude d'interactions entre protéines, plaquettes et paroi vasculaire (2).

Après avoir décrit succinctement l'hémostase primaire, nous allons nous intéresser plus particulièrement à la coagulation plasmatique, lieu d'action des anticoagulants et de leurs antidotes respectifs. Puis nous parlerons de la fibrinolyse.

I.1. L'hémostase primaire

Déclenchée dès les premières secondes à la suite d'une brèche vasculaire, l'hémostase primaire regroupe l'ensemble des mécanismes physiologiques permettant la formation d'un thrombus blanc. Quatre acteurs principaux interagissent ensemble : les plaquettes, la paroi vasculaire (en particulier l'endothélium), le fibrinogène et le facteur von Willebrand (FvW). De façon schématique, l'hémostase primaire se déroule en trois temps (3).

I.1.1. Temps vasculaire

Un vaisseau sanguin est composé de 3 couches différentes, de la lumière vers l'extérieur : l'*intima*, la *média* et l'*adventice*. Une lésion de la paroi entraîne une vasoconstriction locale visant à diminuer le débit sanguin. Cette vasoconstriction est initiée par les cellules musculaires lisses de la *media*. Ceci entraîne une diminution des pertes sanguines voire même un arrêt complet du saignement dans les petits vaisseaux.

La baisse du flux sanguin entraîne une modification des conditions hémodynamiques, des forces de cisaillement apparaissent et le flux devient turbulent. Ce phénomène favorise l'agrégation plaquettaire ainsi que les interactions entre les différents acteurs et il permet de concentrer les cellules sanguines au niveau de la lésion (3).

I.1.2. Temps plaquettaire

I.1.2.1. Adhésion

L'*intima*, située au niveau de la lumière du vaisseau, est composée de l'endothélium et du sous-endothélium. L'endothélium est en contact direct avec le sang. Cette couche de cellules endothéliales est dite coagulytique ; elle favorise l'écoulement du sang grâce à différents systèmes inhibiteurs de la coagulation :

- Le système des protéines C et S ;
- Le système de l'antithrombine (AT) ;
- Le système inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI).

Les cellules endothéliales inhibent également les fonctions plaquettaires en produisant de l'oxyde nitrique (NO) et de la prostacycline (PGI₂) qui possèdent des propriétés antiagrégantes plaquettaires.

Au-dessous de cette couche endothéliale se situe le sous-endothélium qui est thrombogène.

Lorsqu'il y a une brèche, le sang entre en contact avec le sous-endothélium permettant ainsi aux plaquettes circulantes d'adhérer par roulement. Cette interaction est rendue possible grâce au FvW qui permet de lier le collagène sous endothélial et la glycoprotéine Ib (GPIb) de la membrane plaquettaire. Le FvW est une glycoprotéine de haut poids moléculaire synthétisée par les plaquettes et les cellules endothéliales et qui est retrouvée sous forme libre dans la circulation sanguine.

Ensuite, les glycoprotéines plaquettaires GPIa/IIa ($\alpha 2\beta 1$) et GPVI se lient elles aussi aux molécules de collagène. Une multitude de ponts sont ainsi formés entre le sous-endothélium et les plaquettes.

I.1.2.2. Activation

Une fois fixée au sous endothélium, la plaquette s'active et change de forme. Auparavant discoïde, elle devient sphéroïde et, grâce à l'ATP (Adénosine Tri-Phosphate) et aux ions calcium (Ca²⁺) qui lui procurent de l'énergie, émet des pseudopodes.

La plaquette activée produit du thromboxane A₂, une substance proagrégante et vasoconstrictrice.

Au niveau de la membrane, les glycoprotéines GPIIb/IIIa changent de conformation et s'activent à leur tour pour fixer les dimères de fibrinogène. Le mécanisme de « flip flop »

apparaît, il s'agit du retournement de la membrane plaquettaire, mettant en évidence les phospholipides nécessaires à la cascade de la coagulation.

I.1.2.3. Agrégation

Le fibrinogène circulant se fixe au récepteur GPIIb/IIIa des plaquettes permettant la création de ponts interplaquettaires qui stabilisent le caillot. Ainsi, un thrombus blanc se forme au sein de la brèche vasculaire (3).

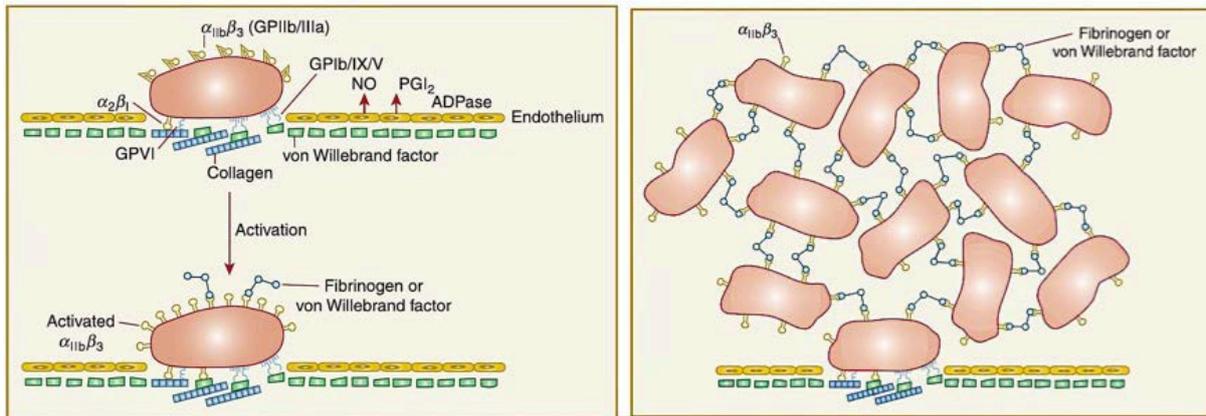


Figure 1 : Schéma représentant l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire (3)

I.1.3. Cellules sous-endothéliales

Le facteur tissulaire est exprimé par les cellules du sous-endothélium. Lorsqu'il y a rupture de l'endothélium, le FT se retrouve exposé et permet de déclencher la coagulation plasmatique. D'autre part, sous l'effet des cytokines produites par les plaquettes lors de l'hémostase primaire, et en situation pathologique (sepsis, inflammation), les cellules endothéliales activées sont capables d'exprimer à leur surface le FT (4).

I.2. Coagulation plasmatique

In vitro, le processus de coagulation plasmatique est divisé en deux voies (cf. figure 2) :

- La voie intrinsèque dans laquelle les éléments nécessaires à son activation sont tous présents dans le plasma ;
- La voie extrinsèque qui nécessite l'apport d'éléments tissulaires pour être activée.

Cette distinction sert de base pour l'exploration de la coagulation *in vitro*, permettant de réaliser des tests biologiques en laboratoire.

In vivo, il n'y a pas de séparation entre ces deux voies, la coagulation regroupe un enchaînement de réactions enzymatiques mettant en jeu les cellules endothéliales et les facteurs de la

coagulation. Cette cascade enzymatique aboutit à la formation de fibrine qui permet de consolider le clou plaquettaire.

Les facteurs de la coagulation sont des pro-enzymes synthétisées par les hépatocytes. Ils existent soit sous forme non active (par exemple le facteur II ou prothrombine), soit sous forme active (le facteur IIa ou thrombine). Lorsqu'ils sont actifs, ils peuvent à leur tour activer d'autres facteurs ou modifier des protéines impliquées, ou non, dans la cascade de la coagulation.

Classiquement, on peut définir trois étapes mais, physiologiquement, elles se déroulent de façon concomitante (5).

I.2.1. Initiation

Suite à une brèche il y a activation des cellules endothéliales. Le facteur tissulaire, qui est une protéine transmembranaire normalement absente dans la circulation sanguine, est exprimé à la surface des cellules. Ce dernier est un récepteur avec une forte affinité pour le facteur VII et va permettre son activation en facteur VIIa. Une fois formé, le complexe FT/VIIa active d'une part le X en Xa et d'autre part le facteur IX en IXa.

Quelle que soit la voie empruntée *in vivo*, le point central est la formation du complexe prothrombinase sur les phospholipides présents au niveau des plaquettes activées. Il est composé du facteur Xa et de son cofacteur, le Va. En présence d'ions calcium et de phospholipides, le complexe va cliver la prothrombine (II) en thrombine (IIa) dont le principal substrat est le fibrinogène, mais uniquement en très faible quantité (3).

I.2.2. Amplification

Dès lors qu'une faible quantité de thrombine apparaît, le processus de coagulation s'amplifie jusqu'à la formation d'un réseau de fibrine emprisonnant les globules rouges (thrombus rouge). Parallèlement, le système contact intervient également pour activer le facteur X. Lors d'une brèche vasculaire, le sous-endothélium (chargé négativement) est exposé. Cette surface activatrice permet la protéolyse du facteur XII en XIIa par les facteurs contact (prékallikréine et kinine de haut poids moléculaire). Une fois formé, le facteur XIIa va cliver le facteur XI en XIa et qui, à son tour, active le facteur IX en IXa.

Le facteur IXa va ainsi former le complexe tenase avec le facteur VIIIa, qui a été activé en présence de faibles quantités de thrombine. Cette tenase va activer le facteur X en Xa, tout comme le complexe FT/VIIa (6).

Ainsi, la quantité de thrombine produite par la prothrombinase augmente de façon exponentielle (5).

Les deux complexes, tenase et prothrombinase, se forment sur les phospholipides membranaires des cellules activées et des plaquettes, permettant ainsi de restreindre la coagulation à la brèche vasculaire uniquement.

I.2.3. Rétro-activation

La thrombine joue également un rôle très important dans la coagulation plasmatique : elle participe à l'auto-amplification de sa formation par la rétro-activation des facteurs V et VIII, augmentant respectivement l'activité de la prothrombinase (Va) et de la tenase (VIIIa). Le rendement des deux complexes s'accroît d'un facteur 10^6 .

La thrombine active aussi les facteurs XI et XIII (5).

I.2.4. Fibrino-formation

Le fibrinogène est un dimère circulant dans le sang. Au sein du thrombus plaquettaire, la thrombine précédemment formée protéolyse le fibrinogène en monomères de fibrine. Grâce à l'activation préalable du facteur XIII, le XIIIa va permettre de lier les monomères de fibrine entre eux par des liaisons covalentes. Le réseau de fibrine est stable, le thrombus fibrino-plaquettaire est formé (6).

I.2.5. Régulation de la coagulation

Lors d'une activation de la coagulation plasmatique, il est nécessaire que les enzymes formées ne circulent pas dans le plasma car elles risqueraient d'entraîner une coagulation disséminée dans tout l'organisme. Il existe trois systèmes inhibiteurs :

- L'antithrombine qui inhibe surtout les facteurs IIa et Xa, mais également le XIa ;
- Le système protéine C – protéine S : la protéine C est activée en présence du complexe thrombine-thrombomoduline et inhibe les facteurs Va et VIIIa. La protéine S, co-facteur de la protéine C, amplifie son action inhibitrice ;
- Le TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) qui inhibe l'activation du facteur X par le complexe facteur VIIa – facteur tissulaire.

Cette régulation est primordiale afin d'éviter que la coagulation ne devienne un phénomène pathologique.

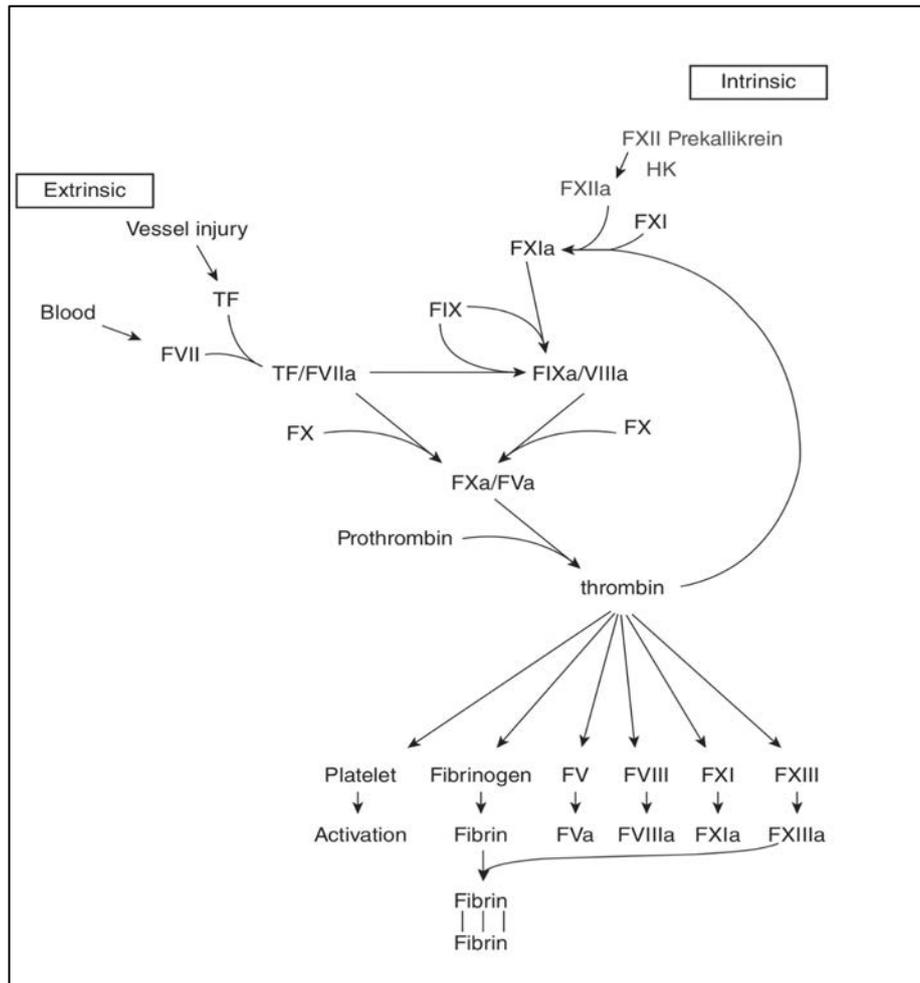


Figure 2 : Schéma du mécanisme de la coagulation plasmatique (3)

I.3. Fibrinolyse

Le processus fibrinolytique est un mécanisme physiologique permettant la dissolution du thrombus. Il est intimement lié à l'hémostase, tous deux étant des processus complémentaires régulés de manière très précise.

L'enzyme clé est la plasmine, formée après activation du plasminogène. Son rôle est de découper le réseau de fibrine en produits de dégradation de la fibrine (PDF) qui sont ensuite épurés par le foie.

La régulation de la fibrinolyse est sous le contrôle de deux systèmes antagonistes :

- Les activateurs du plasminogène comportant le t-PA (*tissular-Activated Plasminogen*) et l'urokinase ;
- Les inhibiteurs de la fibrinolyse avec l' α 2-antiplasmine, le PAI (*Plasminogen Activated Inhibitor*) et le TAFI (*Thrombin-Activable Fibrinolysis Inhibitor*) (6).

La fibrinolyse a lieu uniquement au niveau du thrombus et a pour but de limiter l'extension de la coagulation à l'ensemble du vaisseau et d'éviter son obturation. La résorption de la fibrine se déroule durant la cicatrisation, lorsque la brèche se referme progressivement (5).

I.4. Conclusion

La balance coagulolytique représente l'équilibre entre, d'une part l'hémostase primaire et la coagulation, et d'autre part la fibrinolyse. Une régulation fine est donc nécessaire pour éviter la survenue de manifestations hémorragiques ou thrombotiques.

Les médicaments anticoagulants visent à corriger un déséquilibre de cette balance qui tend vers un état d'hypercoagulabilité, retrouvé dans les maladies thromboemboliques veineuses.

II. LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

II.1. Introduction

Les anticoagulants oraux indirects, ou antagonistes de la vitamine K, ont depuis longtemps démontré leur efficacité. Néanmoins, leurs inconvénients doivent être pris en compte : parmi eux, une adaptation posologique rigoureuse et personnalisée, la nécessité d'un suivi biologique régulier ou encore le risque hémorragique.

D'abord appelés « nouveaux anticoagulants oraux » puis « anticoagulants oraux directs », ces médicaments ont été développés dans le but de limiter l'importante iatrogénie engendrée par les antagonistes de la vitamine K. Grâce à leur profil pharmacocinétique linéaire et prédictible, ils visent à obtenir une meilleure tolérance ainsi qu'une fenêtre thérapeutique plus large ne nécessitant pas de suivi biologique.

II.2. Inhibiteur du facteur IIa (thrombine) : dabigatran (Pradaxa®)

II.2.1. Forme pharmaceutique

Pradaxa® se présente sous la forme de gélules avec trois dosages : 75, 110 et 150 mg de dabigatran etexilate. (7)

II.2.2. Pharmacodynamie

Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible du facteur IIa (thrombine) qui convertit le fibrinogène en fibrine (cf. figure 3). Il bloque ainsi l'action de la thrombine, qui est impliquée dans plusieurs mécanismes de l'hémostase, notamment l'amplification de la coagulation et sa propre génération. (7)

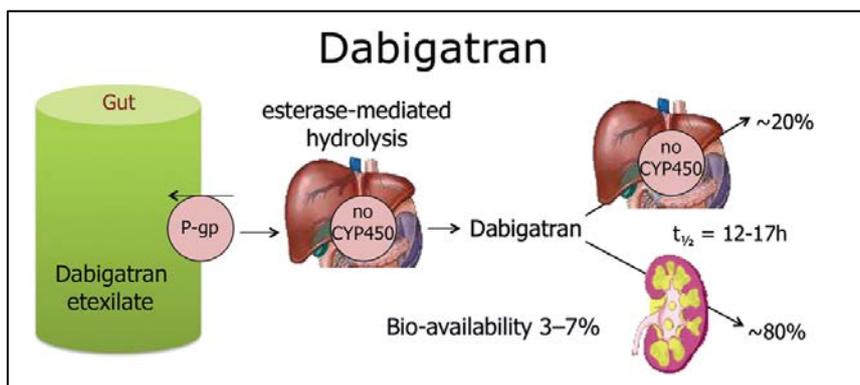


Figure 4 : Pharmacocinétique du dabigatran (9)

II.2.4. Indications thérapeutiques et posologies

Tableau I : Indications et posologies de Pradaxa®

Indications	75 mg	110 mg	150 mg
<i>Prévention primaire des ETEV après chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou</i>	Situations à risque hémorragique * 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-
<i>Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque</i>	-	Situations à risque hémorragique * 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour
<i>Traitement des TVP et des EP, et prévention de leur récurrence chez l'adulte</i>	-	-	1 gélule 2 fois par jour

* Patients de plus de 75 ans, patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min/1,73m², patients prenant un médicament inhibiteur de P-gp (vérapamil, amiodarone, quinidine)

Durées de traitement :

- Prothèse totale de genou : 10 jours ;
- Prothèse totale de hanche : 28 à 35 jours ;
- Fibrillation auriculaire non valvulaire : au long cours ;
- Traitement des TVP : variable, minimum 3 mois.

II.2.5. Contre-indications

La prise de dabigatran est contre indiquée en cas d'hypersensibilité à l'une ou plusieurs des substances entrant dans la composition du médicament, en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) ou d'insuffisance hépatique.

En cas de saignement évolutif cliniquement significatif ou en cas de risque de saignement majeur, l'utilisation de dabigatran est également contre indiquée. (7)

Enfin, suite à l'arrêt prématuré de l'étude RE-ALIGN, le dabigatran est contre indiqué chez les porteurs de prothèses mécaniques. L'étude devait prouver la non-infériorité de l'anticoagulant face à la warfarine chez des patients présentant une FA et porteur de prothèses valvulaires, mais il s'est avéré que le dabigatran augmentait le risque d'évènements thromboemboliques et hémorragiques dans ce groupe. (10)

II.2.6. Précautions d'emploi

Avant toute initiation de traitement par dabigatran, il est nécessaire d'évaluer la fonction rénale par le calcul de la clairance de la créatinine. Elle devra également être mesurée en cas de suspicion d'altération de la fonction rénale (hypovolémie, déshydratation ...).

Une surveillance clinique étroite est recommandée pendant toute la durée du traitement avec la recherche de signes d'hémorragie ou d'anémie. (7)

II.2.7. Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante du dabigatran avec des médicaments anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires augmente le risque de survenue d'un saignement.

Il est également déconseillé d'utiliser des médicaments susceptibles de provoquer des saignements, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple.

Le dabigatran etexilate est un substrat de la P-gp et a une biodisponibilité très faible (7%). Les médicaments inhibiteurs puissants de P-gp (dronédranone, kétoconazole, itraconazole et ciclosporine) sont donc contre indiqués en cas d'utilisation de dabigatran car ils augmentent les concentrations de ce dernier, ce qui peut entraîner un accident hémorragique. Les autres inhibiteurs (amiodarone, clarithromycine, posaconazole, quinidine, tacrolimus, ticagrélol et vérapamil) sont à utiliser avec prudence en présence de dabigatran.

A l'inverse, les inducteurs de P-gp (carbamazépine, millepertuis, phénytoïne, rifampicine) diminuent les concentrations plasmatiques en dabigatran et exposent à un risque de survenue d'un événement thromboembolique. (7)

II.2.8. Effets indésirables

Les saignements constituent les principaux effets indésirables susceptibles d'apparaître lors d'un traitement par dabigatran, cependant les événements hémorragiques majeurs sont rares. Il y a également un risque d'anémie, d'altération de la fonction hépatique et de troubles gastro-intestinaux. (7)

II.2.9. Surdosage

En cas d'administration de doses de dabigatran supérieures à celles recommandées, il y a une augmentation du risque de saignement. En cas de suspicion de surdosage, des tests de coagulation peuvent permettre de déterminer le risque de saignement.

Un risque de surdosage peut aussi survenir lorsque la fonction rénale se dégrade, ou lors de l'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de P-gp. (7)

La mesure de la concentration en dabigatran déterminée via le temps de thrombine dilué (TTd) ou le temps d'écarine (ECT – *Ecarin Clotting Time*), ainsi que la mesure du temps de céphaline activée (TCA) fournissent des données utiles (cf. tableau II). Ces tests sont réalisables en laboratoire et bénéficient de kits commerciaux.

Tableau II : Tests d'hémostase et valeurs attendues pour dabigatran (7)

Tests	Valeurs attendues sous traitement par Dabigatran
<i>Temps de thrombine dilué (ng/mL)</i>	≈ 67
<i>Temps d'écarine (x fois la limite supérieure de la normale) (11)</i>	3 à 4 (= risque de saignement)
<i>Temps de céphaline activée (x fois la limite supérieure de la normale)</i>	≈ 1,3

Ces valeurs attendues dépendent de la dose et de l'heure de prise du dabigatran. Elles ne sont qu'indicatives. Avant de pouvoir diagnostiquer un surdosage, il est important de prendre en compte ces deux facteurs pour interpréter les différents résultats de ces tests.

II.3. Inhibiteurs du facteur Xa

II.3.1. Rivaroxaban (Xarelto®)

II.3.1.1. Forme pharmaceutique

Xarelto® se présente sous la forme de comprimés pelliculés avec trois dosages : 10, 15 et 20 mg de rivaroxaban. (12)

II.3.1.2. Pharmacodynamie

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct puissant et compétitif du facteur Stuart (facteur Xa). Il interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de la coagulation et empêche la formation du thrombus et l'amplification de la coagulation (cf. figure 5). (12)

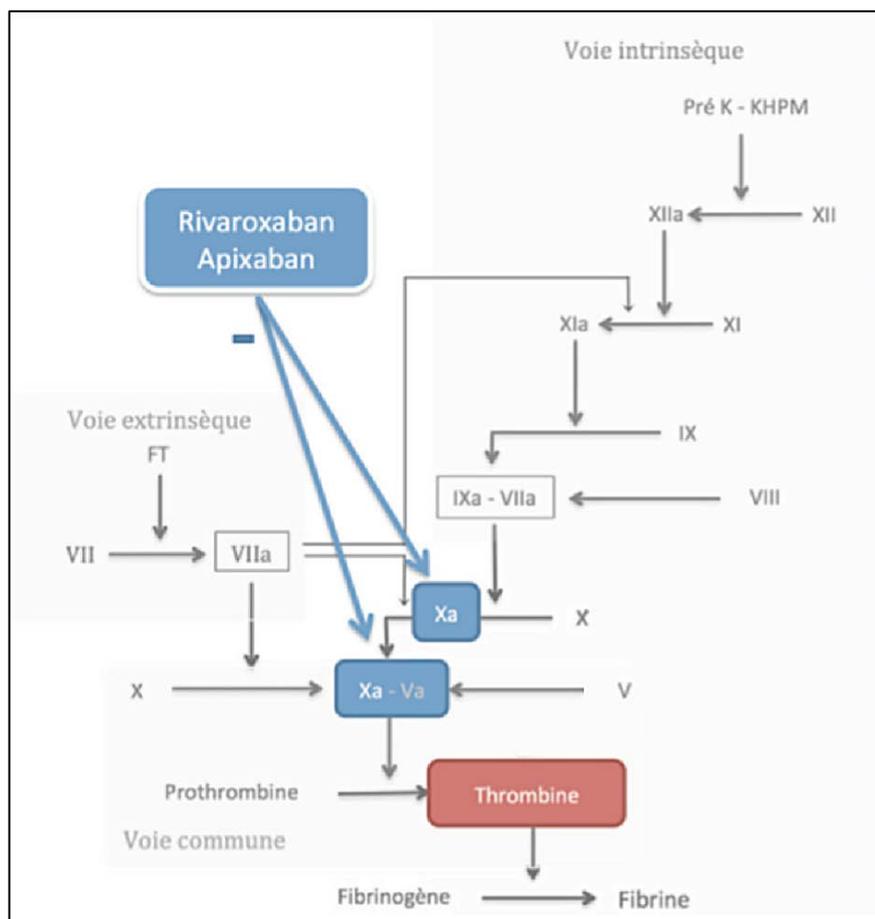


Figure 5 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du facteur Xa (8)

II.3.1.3. Pharmacocinétique

Après administration orale, l'absorption du rivaroxaban est rapide et la biodisponibilité varie entre 80 et 100% (en cas de prise concomitante avec de la nourriture). Il est substrat de la P-gp, un transporteur d'efflux.

La pharmacocinétique est linéaire et dose dépendante. La molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques (environ 95%).

Les deux-tiers de la dose de rivaroxaban sont métabolisés par les cytochromes P450, notamment CYP 3A4 et 2J2, en composés inactifs qui sont ensuite éliminés à moitié par voie rénale et à moitié par voie biliaire. Le tiers restant est éliminé sous forme inchangée par le rein. La demi-vie est de 5 à 9 heures pour une personne jeune et de 11 à 13 heures pour une personne âgée (> 75 ans) (cf. figure 6). (12)

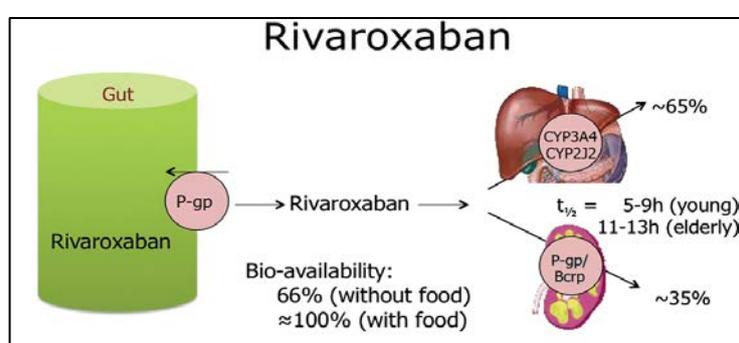


Figure 6 : Pharmacocinétique du rivaroxaban (9)

II.3.1.4. Indications thérapeutiques et posologies

Tableau III : Indications et posologies du Xarelto®

Indications	10 mg	15 mg	20 mg
Prévention des ETEV après chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou	1 comprimé par jour	-	-
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	Situations à risque hémorragique * : 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour
Traitement des TVP et des EP Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg par jour Situations à risque hémorragique * : 1 comprimé par jour au-delà de J22	1 comprimé par jour à partir de J22

* Insuffisance rénale modérée (30 – 49 mL/min/1,73m²) ou insuffisance rénale sévère (15 – 29 mL/min/1,73m²)

Durées de traitement :

- TVP, EP et prévention de TVP et d'EP : variable, à réévaluer en fonction de la balance risque ischémique/risque de saignement (minimum 3 mois) ;
- Prothèse totale de hanche : 5 semaines ;
- Prothèse totale de genou : 2 semaines ;
- Fibrillation auriculaire non valvulaire : au long cours.

II.3.1.5. Contre-indications

En cas d'insuffisance rénale, il est nécessaire d'utiliser le rivaroxaban avec prudence mais aucun ajustement posologique n'est nécessaire et son utilisation n'est pas recommandée en cas de clairance de la créatinine $< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$.

La prise de rivaroxaban est contre indiquée si le patient présente une hépatopathie associée à une coagulopathie et à un risque significatif de saignement.

La prise de rivaroxaban est contre indiquée en cas d'hypersensibilité à l'une ou plusieurs des substances entrant dans la composition du médicament.

En cas de saignement évolutif cliniquement significatif ou de risque de saignement majeur, l'utilisation de rivaroxaban est également contre indiquée.

Le rivaroxaban ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de valves mécaniques. (12)

II.3.1.6. Précautions d'emploi

Une surveillance clinique étroite est recommandée pendant toute la durée du traitement avec la recherche de signes d'hémorragie ou d'anémie.

Un suivi de l'activité anti coagulante n'est pas recommandé. (12)

II.3.1.7. Interactions médicamenteuses

Tout comme le dabigatran, l'utilisation concomitante du rivaroxaban avec des médicaments anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires augmente le risque de survenue d'un saignement. Il est également déconseillé d'utiliser des médicaments susceptibles de provoquer des saignements, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple.

Les médicaments inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (dérivés azolés, inhibiteurs de protéase, clarithromycine) sont contre indiqués en cas de traitement par rivaroxaban car ils en augmentent les concentrations et donc augmentent le risque de saignement.

A l'inverse, les médicaments inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp (carbamazépine, millepertuis, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine) diminuent les concentrations plasmatiques en rivaroxaban et exposent à un risque de survenue d'un événement thromboembolique. (12)

II.3.1.8. Effets indésirables

Les saignements constituent les principaux effets indésirables susceptibles d'apparaître lors d'un traitement par Xarelto®.

Il y a également un risque d'anémie, d'élévation des transaminases, d'apparition de sensations vertigineuses et de céphalées. (12)

II.3.1.9. Surdosage

Le rivaroxaban, comme les autres anticoagulants, peut entraîner des complications hémorragiques en cas de surdosage. Le respect des posologies et des conditions de prescription ainsi qu'un suivi clinique permet d'éviter l'iatrogénie médicamenteuse.

Le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance biologique de routine, cependant, la mesure des concentrations plasmatiques par des tests spécifiques est réalisable. Il s'agit de tests chromogéniques permettant de déterminer la concentration en rivaroxaban par la mesure de l'activité anti-Xa (13). Le GIHP préconise aussi de mesurer le TCA, qui doit se situer entre 1,2 et 1,5 fois sa valeur normale (14), seulement si le dosage n'est pas réalisable et dans des contextes spécifiques comme la nécessité de recourir à un geste chirurgical invasif ou l'apparition d'hémorragie. (12)

II.3.2. Apixaban (Eliquis®)

II.3.2.1. Forme pharmaceutique

Eliquis® se présente sous la forme de comprimés pelliculés avec deux dosages : 2,5 et 5 mg d'apixaban. (15)

II.3.2.2. Pharmacodynamie

A l'instar du rivaroxaban, l'apixaban est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible du facteur Stuart (facteur Xa). Il interrompt ainsi les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de la coagulation et empêche la formation du thrombus (cf. figure 5). (15)

II.3.2.3. Pharmacocinétique

Après administration orale, l'absorption d'apixaban est rapide et la biodisponibilité est de 50%. Au niveau intestinal, l'anticoagulant est un substrat d'un transporteur d'efflux, la P-gp. La pharmacocinétique est linéaire et dose dépendante. La molécule est liée à environ 87% aux protéines plasmatiques et sa demi-vie d'élimination est de 12 heures. (15)

Trois quarts de la dose administrée sont métabolisés par le foie, via les CYP 3A4/5 et le quart restant est éliminé par voie rénale sous forme inchangée (cf. figure 7). (8)

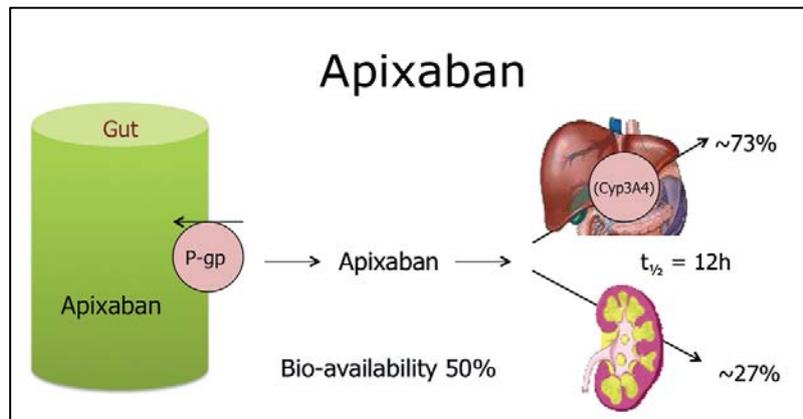


Figure 7 : Pharmacocinétique de l'apixaban (9)

II.3.2.4. Indications thérapeutiques et posologies

Tableau IV : Indications et posologies de Eliquis®

Indication	2,5 mg	5 mg
Prévention des ETEV après chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou	1 comprimé 2 fois par jour	-
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque	Situations à risque hémorragique* : 1 comprimé 2 fois par jour	1 comprimé 2 fois par jour
Traitement de la TVP et des EP	-	2 comprimés 2 fois par jour de J0 à J7 puis 1 comprimé 2 fois par jour
Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à l'issue de 6 mois de traitement	1 comprimé 2 fois par jour	-

* Patient de plus de 80 ans ou de moins de 60 kg, patient avec une clairance de la créatinine comprise entre 15 et 29 mL/min/1,73m² ou présentant une créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dL.

Durées de traitement :

- Prothèse totale de hanche : 32 à 38 jours ;
- Prothèse totale de genou : 10 à 14 jours ;
- Fibrillation auriculaire non valvulaire : au long cours ;
- Post TVP, EP et prévention de TVP et d'EP : variable, à réévaluer en fonction de la balance risque ischémique/risque de saignement (minimum 3 mois).

II.3.2.5. Contre-indications

En cas d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement, l'apixaban est contre indiqué. Il n'est également pas recommandé de l'utiliser chez un patient atteint d'insuffisance hépatique sévère.

L'utilisation de l'apixaban n'est pas préconisée en cas de clairance de la créatinine < 15 mL/min/1,73m².

La prise d'apixaban est contre indiquée en cas d'hypersensibilité à l'une ou plusieurs des substances entrant dans la composition du médicament.

En cas de saignement évolutif cliniquement significatif ou de risque de saignement majeur, l'utilisation d'apixaban est également contre indiquée.

Enfin, l'apixaban ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de valves mécaniques. (15)

II.3.2.6. Précautions d'emploi

Une surveillance clinique étroite est recommandée pendant toute la durée du traitement avec la recherche de signes d'hémorragie ou d'anémie.

Un suivi de l'activité anti coagulante n'est pas recommandé. (15)

II.3.2.7. Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de l'Eliquis® avec des médicaments anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires augmente le risque de survenue d'un saignement.

Il est également déconseillé d'utiliser des médicaments susceptibles de provoquer des saignements, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple.

Les médicaments inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (dérivés azolés, inhibiteurs de protéase, clarithromycine) sont contre indiqués en cas de traitement par apixaban car ils en augmentent les concentrations et donc augmentent le risque de saignement.

A contrario, les médicaments inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp (carbamazépine, millepertuis, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine) diminuent les concentrations plasmatiques en apixaban et exposent à un risque de survenue d'un événement thromboembolique. (15)

II.3.2.8. Effets indésirables

Les saignements constituent les principaux effets indésirables susceptibles d'apparaître lors d'un traitement par Eliquis, cependant les événements hémorragiques majeurs sont rares.

Il y a également un risque d'anémie, de nausées et de contusion. (15)

II.3.2.9. Surdosage

En cas d'utilisation de l'apixaban à des doses supra thérapeutiques, on peut observer une augmentation du risque de saignement voir des complications hémorragiques.

Le traitement par apixaban ne nécessite pas de surveillance biologique de routine, cependant, la mesure des concentrations plasmatiques via des tests chromogéniques est réalisable, comme pour le rivaroxaban (cf. supra). (15)

II.3.3. Edoxaban

Un quatrième anticoagulant est disponible sur le marché européen, l'edoxaban – Lixiana®. Il dispose d'une AMM européenne depuis mai 2015. Le 6 juillet 2016, la commission de la transparence (HAS) a conclu à un avis favorable au remboursement du médicament en ville et à l'hôpital mais il n'est pas encore remboursé en France (16) (17).

II.3.3.1. Forme pharmaceutique

Lixiana® se présente sous la forme de comprimés pelliculés ronds, dosés à 15, 30 et 60 mg d'edoxaban. (18)

II.3.3.2. Pharmacodynamie

L'edoxaban est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible du facteur Xa. Comme vu précédemment, il interrompt les deux voies de la cascade de la coagulation, intrinsèque et extrinsèque. Il empêche ainsi la formation du thrombus et l'amplification de la coagulation. (18)

II.3.3.3. Pharmacocinétique

Le tosilate d'edoxaban, une fois administré par voie orale, est hydrolysé en edoxaban et sa biodisponibilité est de 62%. La liaison aux protéines plasmatiques est de 55%.

La demi-vie de l'anticoagulant est de l'ordre de 10 à 14 heures.

Trois métabolites actifs sont formés, mais l'edoxaban n'est métabolisé par les CYP3A4/5 qu'à hauteur de 10% environ. En revanche, il est substrat de la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur d'efflux au niveau intestinal.

La clairance rénale est d'environ 50%, et 35% de la dose est éliminée par voie rénale. Le restant est éliminé par le métabolisme hépatique et l'excrétion biliaire. (18)

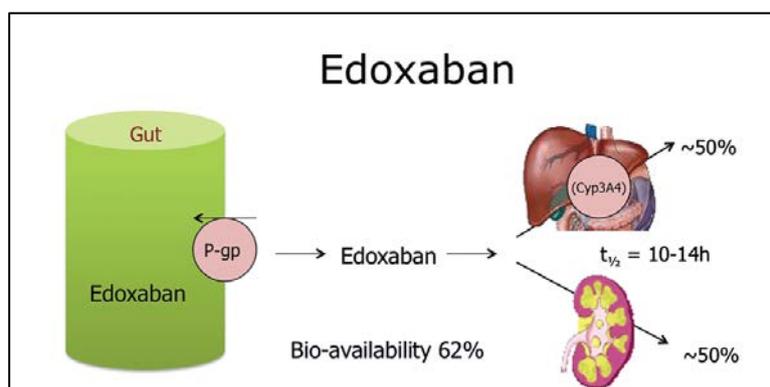


Figure 8 : Pharmacocinétique de l'edoxaban (9)

II.3.3.4. Indications thérapeutiques et posologies (18)

Tableau V : Indications et posologies de Lixiana®

Indications	15 mg	30 mg	60 mg
<i>Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec FANV associée à au moins un facteur de risque</i>	-	Patients présentant au moins un facteur clinique * : 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour
<i>Traitement de la TVP et des EP Prévention de leur récurrence</i>	-	Patients présentant au moins un facteur clinique * : 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour

* Facteurs cliniques :

- Insuffisance rénale modérée ou sévère (Cl_{Cr} entre 15 et 50 mL/min/1,73m²) ;
- Poids \leq 60 kg ;
- Traitement concomitant par inhibiteurs de P-gp : ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole.

La forme dosée à 15 mg est réservée au relais d'edoxaban par AVK. Elle n'a pas d'utilité dans les autres indications du produit. (18)

II.3.3.5. Contre-indications

En raison d'une clairance rénale d'edoxaban d'environ 50%, son utilisation doit se faire avec prudence chez un patient atteint d'une insuffisance rénale modérée et sévère. En cas d'insuffisance rénale terminale ($Cl_{Cr} < 15$ mL/min/1,73m²), son usage n'est pas recommandé. (18)

La prise de d'edoxaban est contre indiquée en cas d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie et un risque significatif de saignement.

L'association avec d'autres anticoagulants (héparines, AOD, AVK) est contre-indiquée, cela augmenterait les risques de saignement de façon considérable pour le patient.

Tout comme les autres AOD, l'edoxaban ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de valves mécaniques. (18)

II.3.3.6. Précautions d'emploi

Un traitement par edoxaban augmente le risque d'hémorragie, il est important que le patient bénéficie d'une surveillance clinique adaptée.

Lors de l'administration d'edoxaban chez le patient âgé et le patient traité par AINS (aspirine), le risque de saignement est plus important. L'utilisation d'un AOD chez ces types de patients nécessite de prendre des précautions. (18)

II.3.3.7. Interactions médicamenteuses

L'edoxaban n'est que faiblement métabolisé par les CYP3A4/5, donc il n'existe pas d'interaction avec les inhibiteurs/inducteurs de ces cytochromes.

Cependant, l'edoxaban est un substrat de la P-gp. Ses concentrations plasmatiques peuvent donc varier s'il existe un traitement concomitant.

Les inhibiteurs des P-gp (ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole) augmentent les concentrations en edoxaban, dans ce cas il doit être administré à une dose de 30 mg au lieu de 60 mg. Pour les autres inhibiteurs (quinidine, vérapamil, amiodarone), aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Les inducteurs des P-gp (carbamazépine, millepertuis, phénytoïne, rifampicine) peuvent diminuer les concentrations en edoxaban. Aucune adaptation de la dose n'est recommandée, mais l'utilisation d'edoxaban avec un de ces inducteurs doit être faite avec prudence. (18)

II.3.3.8. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de Lixiana® sont les saignements, notamment les hémorragies des tissus mous, les épistaxis, les saignements gastro-intestinaux. Il peut y avoir aussi un risque d'anémie, de rash et ainsi que des perturbations du bilan hépatique (18) (19) (20).

II.3.3.9. Surdosage

Les anticoagulants sont des molécules potentiellement dangereuses. En cas de surdosage d'edoxaban, des saignements peuvent apparaître. C'est pourquoi il est important de respecter les indications, les posologies et les précautions d'emploi.

Un dosage d'edoxaban peut être effectué si besoin, la méthode est similaire à l'ensemble des inhibiteurs du facteur Xa. Elle repose sur une technique chromogénique qui mesure l'activité anti-Xa de la molécule et détermine sa concentration. La détection se fait sur une gamme de concentrations allant de 20 à 400 ng/mL (21).

Un bilan d'hémostase reposant sur le TCA et le TQ n'est pas recommandé. L'edoxaban rallonge les temps de coagulation dans ces deux tests, mais de façon faible et très variable donc non interprétable. (18) (22)

II.4. Tableau récapitulatif (indications, posologies)

Tableau VI : Synthèse des 4 anticoagulants oraux directs (23)

Indications (AMM)	Dabigatran (Pradaxa®)			Rivaroxaban (Xarelto®)		
	75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Prévention des AVC et des ES chez des patients adultes atteints de FANV		2 prises/j (220 mg) si âge ≥ 80 ans	2 prises/j (300 mg)		1 prise/j (15 mg) si Cl _{CR} : 15-49 mL/min/1,73m ²	1 prise/j
Traitement des TVP et EP et prévention de leur récurrence (TVP ou EP)		2 prises/j (220 mg) si âge ≥ 80 ans	2 prises/j (300 mg)		2 prises/j (30 mg) J1-J21 puis →	→ 1 prise/j (20 mg) J22 et suivants
Prévention des ETEV après prothèse totale de hanche ou de genou <u>Durée</u>	2 cp en 1 prise/j (150 mg) si âge ≥ 75 ans, Cl _{CR} : 30 - 50 mL/min/1,73m ² <u>Durée</u> : - Genou : 10 j - Hanche : 28 à 35 j	2 cp en 1 prise/j (220 mg)		1 prise/j (10 mg) <u>Durée</u> : - Genou : 14 j - Hanche : 35 j		

Indications (AMM)	Apixaban (Eliquis®)		Edoxaban (Lixiana®)	
	2,5 mg	5 mg	30 mg	60 mg
Prévention des AVC et des ES chez des patients adultes atteints de FANV	2 prises/j (5 mg) si âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg, créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL	2 prises/j (10 mg)	1 prise par jour si poids ≤ 60 kg, inhibiteurs P-gp, Cl _{CR} : 15 - 50 mL/min/1,73m ²	1 prise par jour
<u>Traitement</u> des TVP et EP <u>Prévention</u> de leur récurrence (TVP ou EP)	<u>Préventif</u> : 2 prises/j (5 mg) après 6 mois de traitement	<u>Curatif</u> : 4 prises/j (20 mg) J1-J7 puis 2 prises/j (10 mg) J8 et suivants	1 prise par jour si poids ≤ 60 kg, inhibiteurs P-gp, Cl _{CR} : 15 - 50 mL/min/1,73m ²	1 prise par jour
Prévention des ETEV après prothèse totale de hanche ou de genou <u>Durée</u>	2 prises/j <u>Durée</u> : - Genou : 10 à 14 j - Hanche : 32 à 38 j		N/A	N/A

II.5. Principaux avantages par rapport aux autres anticoagulants (Héparines, AVK)

II.5.1. Facilité d'utilisation des AOD par rapport aux AVK

Les antagonistes de la vitamine K sont bien connus depuis des années et largement utilisés. Cependant leur emploi nécessite de prendre des précautions et impose un grand nombre de contraintes par rapport aux anticoagulants oraux directs.

II.5.1.1. Suivi biologique

Un suivi biologique régulier, nécessitant une prise de sang (*International Normalized Ratio*), doit être effectué toutes les 48 à 72 heures lors de l'instauration du traitement par AVK. Après stabilisation de l'INR, le contrôle doit être effectué mensuellement. La valeur doit se situer entre 2 et 3 généralement. (24) Une adaptation posologique précise doit être effectuée suivant le résultat de l'INR, parfois au quart de comprimé avec le Préviscan® (fluindione).

Les AOD permettent d'avoir une utilisation simplifiée, il n'y a pas de suivi biologique régulier pour adapter la dose. La posologie est fixe, selon l'indication de l'AMM.

II.5.1.2. Délai d'action

De par leur mécanisme d'action, les AVK inhibent la coagulation de façon indirecte. Au niveau des hépatocytes, ils empêchent la synthèse des formes actives des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX et X). Ces 4 facteurs, une fois synthétisés, seront donc non fonctionnels. Ainsi, le délai d'action correspond à la demi-vie de ces facteurs (50 à 120 heures pour le facteur II (25)), soit environ 2 à 3 jours. De plus, l'action persiste pendant 3 à 5 jours après l'arrêt de la warfarine par exemple.

Les AOD, quant à eux, ont une action directe, ils agissent en quelques heures. Une fois stoppé, l'effet anticoagulant disparaît plus rapidement, ce qui explique que leur demi-vie soit plus courte (15 heures au maximum pour l'apixaban). (26)

II.5.1.3. Interactions médicamenteuses

Les AVK sont des médicaments à marge thérapeutique étroite et ils sont substrats des cytochromes. Les interactions médicamenteuses sont nombreuses : AINS, aspirine, miconazole, millepertuis, anticonvulsivants, etc. Cela a pour conséquence de diminuer l'efficacité du traitement par AVK (par induction enzymatique notamment) ou d'augmenter le risque hémorragique (par inhibition enzymatique). (27) (28)

De plus, l'alimentation peut faire varier l'activité des AVK, notamment les légumes verts riches en vitamine K. (29)

Ces traitements imposent des contraintes au patient, qui doit recevoir une éducation thérapeutique afin d'éviter tout risque iatrogène.

Les AOD, quant à eux, sont d'utilisation plus confortable par rapport aux AVK, tant pour le patient que pour le prescripteur. Il n'y a pas de suivi biologique à faire par le patient et il n'existe aucune interaction alimentaire.

II.5.1.4. Effets indésirables

Une méta-analyse (30) a permis d'évaluer le risque de survenu des principaux effets indésirables sous AOD en comparaison avec la warfarine. Elle regroupe les données des 3 études des AOD *versus* warfarine dans la FA, à savoir RE-LY (31) (dabigatran), ROCKET AF (32) (rivaroxaban) et ARISTOTLE (33) (apixaban).

L'analyse relève ainsi, par rapport à la warfarine, une diminution de 19% du risque d'embolie systémique ou d'AVC, de 52% du risque d'hémorragie intracrânienne et de 14% du risque d'hémorragie grave. Cette méta-analyse met en évidence une réduction de 10% du risque de décès sous AOD, toutes causes confondues.

II.5.2. Comparaison avec les héparines

L'héparine non fractionnée (HNF) et ses dérivés (Héparines de Bas Poids Moléculaire) sont principalement utilisés en milieu hospitalier, soit en prévention de maladie thromboembolique ou bien en traitement curatif des thromboses veineuses profondes (1). Ce sont des anticoagulants injectables, d'action rapide mais d'utilisation contraignante. Le risque de thrombopénie induite par héparine (TIH) est aussi à prendre en compte. Il s'agit une complication d'origine immune, touchant 1 à 5% des patients traités (34).

Lorsque cela est rendu possible, le recours aux AOD permet d'éviter l'usage de ces médicaments injectables et donc le risque de TIH.

II.6. Inconvénients majeurs

II.6.1. Contre-indication chez les porteurs de prothèse valvulaire cardiaque

Les AOD sont contre-indiqués chez les porteurs de prothèse valvulaire mécanique suite à l'étude RE-ALIGN (35), qui évaluait le dabigatran comme alternative à la warfarine. Cet essai clinique a été arrêté de façon prématurée en raison d'un risque accru d'évènements emboliques et hémorragiques dans le bras dabigatran. Seuls les AVK sont indiqués dans la fibrillation atriale avec prothèse mécanique.

II.6.2. Éléments notables

La méta-analyse citée précédemment, parue dans le journal *The Lancet*, met en évidence un excès de risque de 25% de développer une hémorragie gastro-intestinale par rapport à la warfarine. Les AOD provoquent donc moins d'hémorragies majeures et intracrâniennes mais ils augmentent le risque de survenue de saignements gastro-intestinaux. (30)

Lors d'événement indésirable grave, l'absence de suivi biologique peut devenir un inconvénient. En effet, l'INR permet de quantifier le risque hémorragique d'un AVK de manière simple, rapide, standardisée et comparable d'un laboratoire à un autre.

Différents tests existent chez les AOD pour déterminer la concentration ou l'activité anticoagulante (transformée en concentration), mais le résultat dépend du réactif utilisé et tous les laboratoires ne sont pas en mesure de les proposer (8). Ces tests sont prometteurs mais ne sont pas encore standardisés. Même si la pharmacocinétique de ces molécules est linéaire et prédictible, un accident iatrogène peut survenir.

II.6.3. Insuffisance rénale

L'utilisation des AOD, particulièrement pour le dabigatran, le rivaroxaban et l'edoxaban, chez des patients en insuffisance rénale doit nécessiter des précautions d'emploi.

Dabigatran (7) :

- Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{Cr} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) ;
- Diminution de la dose en cas d'insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} entre 30 et 50 mL/min/1,73m^2).

Rivaroxaban (12) :

- Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale terminale ($Cl_{Cr} < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$) ;
- Diminution de la dose en cas d'insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} entre 30 et 50 mL/min/1,73m^2) ou sévère ($Cl_{Cr} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$).

Edoxaban (18) :

- Contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale terminale ($Cl_{Cr} < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$) ;
- Diminution de la dose en d'insuffisance rénale modérée ou sévère (Cl_{Cr} entre 15 et 50 mL/min/1,73m^2).

III. ÉTAT DES LIEUX SUR LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

La gestion d'un traitement par AOD est plus aisée que celle des AVK, mais elle est tout de même associée à un risque non négligeable de survenue d'accidents hémorragiques. Afin de comprendre l'intérêt d'une mise à disposition rapide d'antidotes pour ces anticoagulants, cette troisième partie a pour but de dresser un état des lieux sur l'utilisation des AOD.

III.1. Études internationales

Avant leur mise sur le marché, des études cliniques ont été menées sur les anticoagulants directs pour évaluer leur efficacité et leur non-infériorité par rapport aux AVK. Une fois ces études terminées, les résultats publiés exposent des données pertinentes sur les événements hémorragiques survenus durant le suivi des patients. Chacun des trois AOD a été l'objet de deux études cliniques de phase III, à savoir une sur la prévention des événements thromboemboliques chez des patients atteints de fibrillation auriculaire et une sur le traitement des événements thromboemboliques veineux.

III.1.1. Dabigatran : études RE-LY (31) et RECOVER (36)

III.1.1.1. Dabigatran et FANV : étude RE-LY (31)

L'étude RE-LY évalue la non-infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine dans la prévention de l'AVC chez des patients atteints de fibrillation atriale. Il y a 18 113 patients inclus dans cette étude. Les effets indésirables ont été énumérés afin d'établir le profil de sécurité du dabigatran (cf. tableau VII).

Tableau VII : Effets indésirables hémorragiques du dabigatran dans l'étude RE-LY

Évènements	Dabigatran 110 mg (2x/j)		Dabigatran 150 mg (2x/j)	
	Nombre de cas	Incidence (%/an)	Nombre de cas	Incidence (%/an)
<i>Hémorragies majeures :</i>	322	2,71	375	3,11
- Graves (pronostic vital engagé)	145	1,22	175	1,45
- Gastro-intestinales	133	1,12	182	1,51
<i>Saignements majeurs ou mineurs</i>	1740	14,62	1977	16,42
<i>Saignements intracrâniens</i>	27	0,23	36	0,30

Les données publiées montrent qu'il existe un risque non négligeable de survenue d'évènement hémorragique chez un patient sous dabigatran. Avec une posologie à 110 mg deux fois par jour, l'incidence des hémorragies majeures s'élève à 2,71%/an, ce qui correspond à 322 cas rapportés dans cette étude clinique. Parmi eux, 145 hémorragies engageant le pronostic vital ont été recensées, soit une incidence de 1,22%/an.

L'incidence de ces effets indésirables augmente avec la posologie. On dénombre 375 cas d'hémorragies majeures chez les patients prenant du dabigatran dosé à 150 mg avec une incidence de 3,11%/an, dont 175 ayant engagé le pronostic vital (1,45%/an). Cela représente 30 cas supplémentaires qu'avec le médicament dosé à 110 mg.

Les hémorragies majeures gastro-intestinales représentent respectivement 133 (1,12%/an) et 182 cas (1,51%/an) pour les dosages 110 et 150 mg. Comparativement, pour le dosage 150 mg, on observe davantage d'hémorragies gastro-intestinales qu'avec la warfarine, avec un risque relatif de 1,50 ($p < 0,001^1$).

En revanche, si le risque d'apparition d'hémorragies intracrâniennes est réel, avec une incidence de 0,23% et 0,30% pour les dosages de 110 et 150 mg respectivement, il est tout de même inférieur par rapport à la warfarine (0,74%/an).

Des saignements majeurs ou mineurs ont été observés chez 1 740 et 1 977 cas respectivement pour le dosage 110 et 150 mg, soit une incidence de 14,62 et 16,42 %/an. Cela représente donc un nombre élevé d'évènements hémorragiques.

Cependant, dans cette étude, certaines données sont manquantes, notamment le nombre de décès liés à une hémorragie. En effet, seul le nombre de décès pour cause vasculaire est indiqué.

III.1.1.2. Dabigatran et ETEV : étude RECOVER (36)

L'étude RECOVER évalue la non infériorité du dabigatran face à la warfarine dans le traitement d'évènements thromboemboliques veineux aigus (TVP ou EP). La posologie de l'anticoagulant était de 150 mg deux fois par jour. Sur une période de 6 mois, 1 274 patients ont été inclus dans cette étude, et les évènements indésirables, notamment hémorragiques, ont été relevés pour analyser le profil de sécurité (cf. tableau VIII).

Tableau VIII : Effets indésirables hémorragiques du dabigatran dans l'étude RECOVER

Évènements	Dabigatran 150 mg	
	Nombre de cas	Incidence (%)
Hémorragies majeures	20	1,6
Ensemble des saignements	205	16,1
Saignements majeurs ou cliniquement significatifs	71	5,6

¹ La valeur « p » permet d'attester la significativité d'un test si elle est inférieure à 0,05

L'incidence des hémorragies majeures est de 1,6% avec 20 cas relevés sur une période de 6 mois, dont un cas fatal. Les saignements, tous confondus, ont une incidence de 16,1% avec 205 cas notifiés.

Une autre donnée vient compléter les deux premières, celle des hémorragies majeures ou mineures mais cliniquement significatives. L'incidence s'élève à 5,6% avec 71 cas relevés.

L'analyse de ces résultats corrobore ceux de la première étude, il existe en effet un risque non négligeable de survenue d'hémorragie potentiellement grave sous dabigatran. Cependant, il est difficile de comparer cette étude avec la précédente car la période de suivi n'est que de 6 mois pour RECOVER.

III.1.2. Rivaroxaban : études ROCKET-AF (32) et EINSTEIN (37)

III.1.2.1. Rivaroxaban et FANV : étude ROCKET-AF (32)

L'étude clinique ROCKET-AF évalue la non infériorité du rivaroxaban, dosé à 20 mg, *versus* la warfarine dans la prévention des embolies systémiques et des accidents vasculaires cérébraux chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire. Il y a 14 264 patients inclus dans cette étude, dont 7 111 dans le groupe rivaroxaban, sur une durée totale de 2,5 ans. L'ensemble des effets indésirables a été relevé (cf. tableau IX).

Tableau IX : Effets indésirables hémorragiques du rivaroxaban dans l'étude ROCKET-AF

Évènements	Rivaroxaban 20 mg	
	Nombre de cas	Incidence (%/an)
<i>Hémorragies majeures ou cliniquement significatives</i>	1475	14,9
<i>Hémorragies majeures</i>	395	3,6
<i>Hémorragies fatales</i>	27	0,2
<i>Hémorragies intracrâniennes</i>	55	0,5

L'incidence des hémorragies majeures ou cliniquement significatives est de 14,9%/an, soit 1475 cas, et reste similaire à celle du dabigatran (14,62%/an).

Des évènements hémorragiques graves sont apparus durant l'essai clinique, avec notamment 395 hémorragies majeures, soit une incidence de 3,6%/an, dont 27 hémorragies fatales (incidence de 0,2%/an).

Cinquante-cinq hémorragies intracrâniennes ont été dénombrées avec une incidence de 0,5%/an.

III.1.2.2. Rivaroxaban et ETEV : étude EINSTEIN (37)

A l'instar de l'étude RECOVER sur le dabigatran, l'étude EINSTEIN évalue la non-infériorité du rivaroxaban face à la warfarine dans le traitement des événements thromboemboliques veineux aigus (TVP ou EP). L'étude regroupe 3 449 patients, dont 1 731 pour le rivaroxaban (cf. tableau X).

Tableau X : Effets indésirables hémorragiques du rivaroxaban dans l'étude EINSTEIN

Évènements	Rivaroxaban 15 mg	
	Nombre de cas	Incidence (%)
<i>Hémorragies majeures ou cliniquement significatives</i>	139	8,1
<i>Hémorragies majeures</i>	14	0,8
<i>Hémorragies cliniquement significatives</i>	126	7,3

Des hémorragies majeures ou cliniquement significatives sont apparues chez 139 patients avec une incidence de 8,1%. Les hémorragies majeures seules représentent 14 cas, soit une incidence de 0,8%. Ce sont les plus dangereuses mais elles sont également les moins fréquentes. Enfin l'ensemble des hémorragies cliniquement significatives représente 126 cas avec une incidence de 7,3%.

Les études ROCKET AF et EINSTEIN ont validé la non-infériorité du rivaroxaban, mais elles montrent que cet AOD augmente tout de même le risque de saignement de façon non négligeable.

III.1.3. Apixaban : études ARISTOTLE (38) et AMPLIFY (39)

III.1.3.1. Apixaban et FANV : étude ARISTOTLE

L'étude ARISTOTLE (33) permet de comparer la warfarine et l'apixaban dans la prévention d'évènements thromboemboliques (embolie systémique ou accident vasculaire cérébral) chez des patients souffrant de fibrillation atriale. Cette étude a inclus 18 206 patients sur une durée moyenne de 1,8 an. Nous nous intéresserons principalement aux effets indésirables de l'apixaban recensés dans l'étude (cf. tableau XI). Le groupe apixaban est composé de 9 088 patients.

Tableau XI : Effets indésirables hémorragiques de l'apixaban dans l'étude ARISTOTLE

Évènements	Apixaban 5 mg (2x/j)	
	Nombre de cas	Incidence (%)
<i>Hémorragies majeures</i>	327	2,13
- <i>Intracrâniennes</i>	52	0,33
- <i>Gastro-intestinales</i>	105	0,76
- <i>Autres localisations</i>	275	1,79
<i>Hémorragies cliniquement significatives</i>	613	4,07
<i>Ensemble des saignements</i>	2356	18,1

Les hémorragies majeures toutes localisations confondues représentent 327 cas avec une incidence de 2,13%. Parmi elles figurent les hémorragies intracrâniennes avec 52 cas (incidence de 0,33%), gastro-intestinales avec 105 cas (incidence de 0,76%) et les autres localisations regroupent 275 cas (incidence de 1,79%).

De plus, 613 cas d'hémorragies cliniquement significatives ont été recensés, soit 4,07%. Enfin l'ensemble des saignements représente 2 356 cas avec une incidence de 18,1%.

III.1.3.2. Apixaban et ETEV : étude AMPLIFY

La seconde étude de phase III, AMPLIFY (39), portant sur l'apixaban, permet de le comparer à la warfarine dans le traitement des thromboembolies veineuses. Il y a 5 395 patients qui ont été inclus dans cette étude et les effets indésirables de l'apixaban ont été relevés (cf. tableau XII).

Tableau XII : Effets indésirables hémorragiques de l'apixaban dans l'étude AMPLIFY

Évènements	Apixaban 5 mg (2x/j)	
	Nombre de cas	Incidence (%)
<i>Hémorragies majeures</i>	15	0,6
- <i>Intracrâniennes</i>	3	0,1
- <i>Gastro-intestinales</i>	7	0,3
<i>Hémorragies cliniquement significatives</i>	103	4,3
<i>Ensemble des saignements</i>	415	15,5

Dans cette deuxième étude, les hémorragies majeures représentent 15 cas avec une incidence de 0,6%. Les hémorragies intracrâniennes comptent 3 cas (incidence de 0,1%) et les hémorragies gastro-intestinales 7 cas (incidence de 0,3%).

Cent trois cas d'hémorragies cliniquement significatives ont été relevés (incidence de 4,3%) et la totalité des saignements représente une incidence de 15,5% avec 415 cas.

Aux vues de ces deux études, les incidences retrouvées sont comparables, par exemple pour les hémorragies cliniquement significatives avec 4,07% pour ARISTOTLE (33) et 4,3% pour

AMPLIFY (39). On constate donc que l'apixaban est susceptible de provoquer des effets indésirables et qu'il doit donc être considéré comme un médicament potentiellement dangereux.

III.2. Évolution de la consommation des AOD entre 2008 et 2013 (40)

Les anticoagulants oraux directs, sont commercialisés en France depuis 2009. Le dabigatran (41) et le rivaroxaban (42) ont d'abord obtenu une AMM dans la prévention des ETEV après prothèse totale de hanche ou de genou. En 2012, leur indication a été étendue à la prévention des AVC et ES chez les patients ayant une FANV (43) (44).

Dans le rapport de l'ANSM sur les ventes des anticoagulants (40), ces dernières sont quantifiées en fonction de la posologie fixée par l'OMS, soit en nombre de doses définies journalières (DDJ), ce qui permet de comparer le niveau des ventes. Au deuxième trimestre de l'année 2012, le dabigatran et le rivaroxaban représentaient 2,8% du total des ventes d'anticoagulants oraux. Un an plus tard, en 2013, ce pourcentage a été multiplié par 10 (29,3%) (cf. figure 9).

Concernant l'apixaban, son AMM a été obtenue plus tardivement par rapport à ses prédécesseurs. Il a obtenu une indication dans les prothèses totales de hanche et de genou en janvier 2012 (45) et une indication dans la fibrillation auriculaire en juin 2013 (46). Ainsi on constate qu'en milieu d'année 2013, il ne représentait que 0,04% des ventes d'anticoagulants oraux (cf. figure 9).

Parallèlement et logiquement, la consommation d'AVK diminue de manière proportionnelle, passant de 100% des ventes avant la commercialisation des AOD à 70,7% au milieu de l'année 2013 (cf. figure 9).

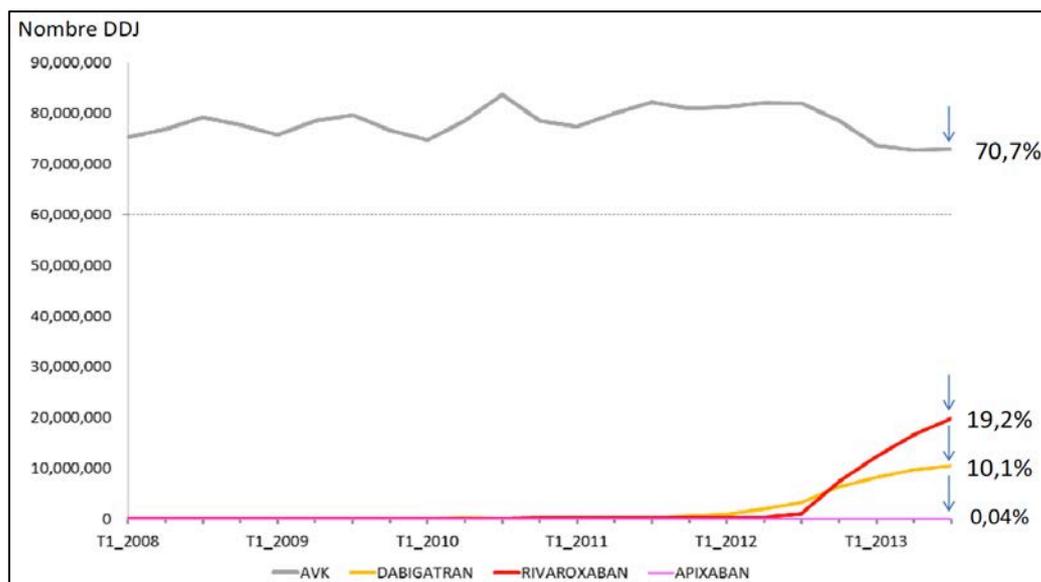


Figure 9 : Évolution trimestrielle des ventes d'AVK, de dabigatran, de rivaroxaban et d'apixaban (janvier 2008-septembre 2013), données Celtipharm (40)

III.3. Données pharmaco-épidémiologiques et de pharmacovigilance

Les grandes instances françaises et européennes, l'ANSM et l'EMA, restent particulièrement vigilantes quant à la surveillance des AOD, d'autant plus que le volume des ventes augmente depuis qu'ils sont disponibles. Un plan d'action a été mis en place dès leur mise sur le marché pour garantir la sécurité d'utilisation de ces nouveaux médicaments.

III.3.1. Étude NACORA-BR (47)

Cette étude fait partie du projet « Nouveaux Anticoagulants et Risques Associés » (NACORA) développé par l'ANSM, regroupant NACORA-BR et NACORA-Switch. Il s'agit de deux études pharmaco-épidémiologiques.

NACORA-BR compare le dabigatran et le rivaroxaban aux AVK en « vie réelle » chez des patients débutant une anticoagulation orale et naïfs d'AVK, dans les 90 premiers jours de traitement, quelle que soit l'indication. L'étude a été réalisée par la CNAMTS dans le cadre de la surveillance renforcée des anticoagulants, dont le but est d'analyser la balance bénéfique/risque des AOD, notamment l'apparition d'un éventuel surrisque hémorragique par rapport aux AVK.

Seuls le dabigatran et le rivaroxaban figurent dans cette étude puisque l'apixaban n'avait pas encore obtenu l'extension d'indication dans le cadre de la FANV. En effet, elle ne lui a été octroyée qu'en juin 2013 (46). L'étude de cohorte AOD a été menée de juillet à septembre 2012.

Les effectifs totaux sont de 12 403 patients pour le dabigatran et 10 436 patients pour le rivaroxaban. Selon les résultats de cette étude, il n'y a pas d'augmentation du risque hémorragique global par rapport aux AVK. Il y aurait même une réduction significative pour ce type d'évènement indésirable avec le dabigatran (*Hazard Ratio* : 0,68 - pour dabigatran *versus* AVK). En revanche, le rivaroxaban n'apporte pas de différence statistiquement significative (*Hazard Ratio* : 0,95 - pour rivaroxaban *versus* AVK).

Cependant, les hémorragies majeures semblent inévitables, quelle que soit la molécule prescrite. On entend par hémorragie majeure, tout saignement (cérébral, intracrânien, gastro-intestinal, ou autres hémorragies) entraînant une hospitalisation.

Ainsi, elles représentent 68 et 66 cas pour le dabigatran et le rivaroxaban pour un total respectif de 12 403 et 10 436 patients, soit une incidence de 0,55 et 0,63%.

Il est à noter que l'étude ne se base que sur l'initiation du traitement et ses 90 premiers jours. Cela ne permet pas d'évaluer le potentiel hémorragique des molécules à long terme.

III.3.2. Étude NACORA-Switch (48)

L'étude NACORA-Switch reprend le même concept que la première. L'objectif est de comparer le risque hémorragique entre des patients qui changent d'anticoagulant (AVK vers AOD) et des patients qui restent sous traitement AVK (groupe switch *versus* non switch).

Les personnes incluses dans cette étude sont des patients qui ont besoin d'une anticoagulation pour une FANV ou une TVP / EP.

Le suivi s'est déroulé sur 4 mois et concerne environ 25 000 patients. 9 520 patients ont changé de traitement pour un AOD, 5 733 pour le dabigatran et 3 787 pour le rivaroxaban.

Les résultats confirment ceux vus précédemment, il n'y a pas d'augmentation du risque d'hémorragie majeure dans le groupe qui change le traitement AVK par un AOD, que ce soit pour le dabigatran ou pour le rivaroxaban (HR =0,91 [0,60-1,39] ; p=0,66), par rapport au groupe non switch.

Le nombre d'hémorragies majeures est similaire à la première étude, avec 48 cas pour un total de 9 520 patients, soit une incidence de 0,5%.

Ces résultats rassurants parus en juillet 2014 permettent de renforcer l'intérêt pour ces nouvelles molécules. Cependant, cela n'en fait pas pour autant des médicaments sans effet indésirable grave. Comme tout anticoagulant, le risque hémorragique existe.

Il est intéressant de noter que les différentes études internationales de phase III des AOD définissent toutes une hémorragie majeure comme une hémorragie cliniquement pertinente et qui présente une diminution de l'hémoglobine de plus de 2 g/dL ou ayant nécessité une transfusion de plus de 2 unités de globules rouges ou située dans un site critique ou bien ayant entraîné la mort du patient. Cette définition a été donnée par l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) (49).

Les deux études françaises de phase IV définissent une hémorragie majeure selon une liste d'événements d'intérêts (cf. annexe 1) provenant de la classification CIM-10, qui est une « Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes » (50).

La définition n'étant pas *stricto sensu* la même, cela peut induire un biais de comparaison dont il faut avoir conscience pour l'interprétation.

III.3.3. Comités Techniques de Pharmacovigilance

Les comités techniques de pharmacovigilance sont des groupes de travail dont le but est de dresser un bilan sur l'utilisation d'un médicament et les effets secondaires qui lui sont imputables. Les trois AOD ont tous bénéficié d'un suivi national de pharmacovigilance. Il est donc intéressant d'interpréter ces données pour déterminer la sévérité et la fréquence de leurs effets indésirables.

Il y a eu un total de 7 suivis nationaux pour le dabigatran et le rivaroxaban et 5 suivis pour l'apixaban. Voici les comptes-rendus des deux derniers comités techniques concernant les effets indésirables hémorragiques des AOD.

D'après les estimations de l'ANSM, en 2013, 1,49 million de patients ont été traités par un anticoagulant (1). Concernant les AOD, voici la répartition :

- Rivaroxaban : 12,6% = 187 740 ;
- Dabigatran : 9,1% = 135 590 ;
- Apixaban : 0,3% = 4 470.

Une estimation du nombre de patients traités par AOD permet de se rendre compte de la fréquence des effets indésirables. La comparaison est difficile puisqu'il y a une différence de 2 ans entre les données mais il est aisé de remarquer que les hémorragies majeures sont très rares. Par exemple, en extrapolant les données pour le rivaroxaban, la fréquence est de 0,11% (207 cas pour 187 740 patients traités ; cf. supra).

Seuls les chiffres concernant l'apixaban ne sont pas représentatifs puisque sa commercialisation venait tout juste de débiter en 2012.

III.3.3.1. Compte-rendu du comité technique 16 juin 2015 (51)

Le comité technique du 16 juin 2015 dresse le bilan du suivi national du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban, qui porte sur les effets indésirables notifiés du 1^{er} septembre 2014 au 28 février 2015.

Dabigatran :

Concernant le dabigatran, 188 cas graves ont été notifiés durant le semestre de suivi. Trente-et-un décès ont été rapportés dont 27 par accident hémorragique (14,36%). La majorité des effets indésirables sont hémorragiques, avec 125 cas identifiés (66,5%). On retrouve en premier lieu les hémorragies digestives (48%) puis celles du système nerveux central (26%) et les hématuries (10%).

Rivaroxaban :

Pendant le suivi national de 6 mois, il y a eu un total de 423 cas graves. Parmi ces cas graves, 295 effets indésirables hémorragiques ont été relevés dont 207 majeurs. On dénombre 48 décès survenus après un accident hémorragique (11,34%). La localisation des hémorragies est essentiellement neurologique (109 cas, 34%) et digestive (79 cas, 25%). Les effets indésirables hémorragiques sont majoritaires (66%) par rapport aux autres effets indésirables (thromboemboliques à 15% ou cutanés à 1% par exemple).

Apixaban :

Durant le suivi national, 105 cas ont été retenus pour l'apixaban. Quatorze décès (13,3%) ont été rapportés dont 5 causés par un accident hémorragique. Majoritairement, on retrouve les

événements hémorragiques avec 54 cas (51,4%) dont 48 étaient majeurs. Le système nerveux central est principalement touché (35%) puis l'appareil digestif (22%).

En conclusion, le CTPV propose de limiter le suivi du dabigatran et du rivaroxaban aux vues des résultats similaires aux RCP des deux médicaments. Il décide de restreindre le périmètre de suivi aux effets indésirables non hémorragiques et non thromboemboliques. En revanche, le suivi de l'apixaban est maintenu à l'ensemble des effets indésirables.

D'après ces résultats, le pourcentage de décès par hémorragie majeure sur l'ensemble des cas relevés est supérieur à 10% pour le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, respectivement 14,36%, 11,34% et 13,3%. Ceci démontre que lorsqu'une hémorragie survient, la prise en charge du patient est difficile et qu'un antidote aurait donc tout son intérêt. De plus, on note une nette domination des effets indésirables de type neurologique, surtout pour le rivaroxaban et l'apixaban (34% et 35%). Quant au dabigatran, il s'agit principalement d'effets indésirables de type digestif (48%).

III.3.3.2. Compte-rendu du comité technique du 14 juin 2016 (52)

Le comité technique du 14 juin 2016 fait le bilan sur le suivi national de l'apixaban. La période de suivi est de 12 mois, du 1^{er} mars 2015 au 29 février 2016, et couvre l'ensemble des effets indésirables du médicament.

Apixaban :

Le suivi a reporté 378 cas graves sur 1 an. Il y a eu 61 décès (16,1%) dont 50 causés par un événement hémorragique (82%). Sur ces 378 cas, les effets hémorragiques sont les plus fréquents avec 230 cas (61%). Parmi eux on retrouve principalement des hémorragies cérébrales (95 cas, 41,3%) puis digestives (56 cas, 24,3%). Enfin, il est noté que les hémorragies majeures représentent plus de deux tiers des hémorragies en général (164 cas, 71,3%).

Le CTPV propose de poursuivre le suivi national de façon centrée sur les effets graves et inattendus (vascularites, agranulocytoses, pneumopathies interstitielles), le nombre d'effets indésirables hémorragiques étant corrélé au RCP de l'apixaban.

Comme nous l'avons vu précédemment, le pourcentage de décès par hémorragie est toujours élevé (16,1%) et le principal type d'effets indésirables hémorragiques est neurologique (41,3%). Un antidote pourrait certainement améliorer la prise en charge de ces événements indésirables graves, trop souvent fatals.

III.3.4. Études internationales de phase IV : études en vie réelle

III.3.4.1. Tseng et al. : étude sur la fibrillation atriale (53)

Cette étude internationale est une étude rétrospective menée chez des patients avec une fibrillation atriale et présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche (avec une

fraction d'éjection $\leq 40\%$), traités par un anticoagulant oral direct, dans une clinique aux États-Unis. L'étude s'étend de 2010 à 2016. Le but ici est d'étudier l'efficacité et la sécurité de ces traitements anticoagulants.

Selon les résultats, 287 patients ont reçu un traitement par AOD sur une durée d'environ 313 ± 52 jours. Concernant les saignements, l'incidence des hémorragies gastro-intestinales est de 2,4 % patients-année (IC 95% : 0,8 – 5,3). L'incidence des hémorragies intracrâniennes quant à elle est de 0,41 % patients-année (IC 95% : 0,1 – 2,2).

III.3.4.2. Jun et al. : étude sur les thromboses veineuses (54)

La deuxième étude internationale que nous allons décrire compare la warfarine et les anticoagulants oraux directs (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) dans le traitement d'une thrombose veineuse nouvellement diagnostiquée. C'est une étude comparative, multicentrique, observationnelle et rétrospective, réunissant 59 525 participants dont 12 489 patients sous AOD. Le critère principal est l'apparition d'une hémorragie intracrânienne, gastro-intestinale ou autre nécessitant une hospitalisation dans les 90 jours après inclusion dans la cohorte.

D'après les résultats de cette étude, après 30 jours de suivi, l'incidence des hémorragies sous AOD est comprise entre 0,2 et 2,9%. Après 60 jours de suivi, cette incidence est comprise entre 0,4 et 4,3%. On dénombre environ 370 cas d'hémorragies majeures pour un total de 12 489 patients traités par AOD, soit une incidence de 2,96%.

III.3.5. Comparatif des données épidémiologiques

Après avoir détaillé les études de phase III des différents anticoagulants et deux études en vie réelle, il est intéressant de comparer ces différentes données pour voir s'il existe une différence entre les deux. Le comparatif est réalisé en deux parties selon l'indication des AOD. Ainsi la fibrillation atriale est traitée dans le tableau XIII et les thromboses veineuses dans le tableau XIV.

Un premier comparatif des études cliniques sur les AOD dans la fibrillation atriale montre que les incidences des événements hémorragiques sont similaires à l'étude 1 en vie réelle (Tseng et al.), tant au niveau des hémorragies majeures, intracrâniennes ou gastro-intestinales (cf. annexe 2).

L'incidence d'hémorragies majeures retrouvée dans les études cliniques de phase III (55) n'excède pas 4%/an, ainsi on retrouve une incidence de 3,11%/an, 2,71%/an, 3,6%/an et 2,13%/an respectivement pour dabigatran 150 et 110 mg (étude RE-LY), rivaroxaban (étude ARISTOTLE) et apixaban (étude ROCKET-AF) ; et 2,81%/an en vie réelle.

Pour l'incidence des hémorragies intracrâniennes, les valeurs sont inférieures à 0,5%/an avec respectivement 0,3%/an, 0,23%/an, 0,5%/an, 0,33%/an et 0,41%/an pour dabigatran 150 et 110 mg, rivaroxaban, apixaban et l'étude en vie réelle.

Enfin, les incidences des hémorragies gastro-intestinales retrouvées sont de 1,51%/an (dabigatran 150 mg), 1,12%/an (dabigatran 110 mg), 2,1%/an (rivaroxaban), 0,76%/an (apixaban), et 2,4%/an (vie réelle).

Ainsi, les résultats de l'étude en vie réelle reflètent correctement ceux des études de mise sur le marché des AOD.

Tableau XIII : Tableau comparatif sur les hémorragies majeures - études cliniques versus vie réelle (FA)

Études	Dabigatran		Rivaroxaban	Apixaban	Vie réelle
	<i>RELY</i> (150 mg)	<i>RELY</i> (110 mg)	<i>ROCKET-AF</i>	<i>ARISTOTLE</i>	<i>ETUDE 1</i>
Hémorragies majeures	3,11%/an	2,71%/an	3,6%/an	2,13%/an	2,81%/an
Hémorragies IC	0,30%/an	0,23%/an	0,5%/an	0,33%/an	0,41%/an
Hémorragies GI	1,51%/an	1,12%/an	2,1%/an	0,76%/an	2,4%/an

Le deuxième tableau compare l'incidence des hémorragies majeures entre les trois études cliniques des AOD avec l'étude 2 en vie réelle (Jun et al.), dans le traitement des thromboses veineuses (cf. tableau XIV).

Cette incidence est de 1,6% pour dabigatran (étude RECOVER), 0,8% pour rivaroxaban (étude EINSTEIN) et 0,6% pour apixaban (étude AMPLIFY). L'étude en vie réelle donne des incidences sous forme d'intervalle, avec une incidence comprise entre 0,2 et 2,9% pour le suivi de 30 jours et entre 0,4 et 4,3% pour le suivi de 60 jours.

Les études RECOVER et AMPLIFY ont été faite sur 6 mois, alors que l'étude EINSTEIN a été faite sur une période de 6 à 12 mois. La comparaison des différentes incidences est donc difficile puisque le suivi varie entre chaque étude.

Tableau XIV : Tableau comparatif sur les hémorragies majeures - études cliniques versus vie réelle (ETEV)

Études	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Vie réelle	
	<i>RECOVER</i>	<i>EINSTEIN</i>	<i>AMPLIFY</i>	<i>ETUDE 2</i> 30 jours	<i>ETUDE 2</i> 60 jours
Hémorragies majeures	1,6% (6 mois)	0,8%	0,6% (6 mois)	0,2-2,9%	0,4-4,3%

III.4. Cas rapportés d'hémorragies sévères liées aux anticoagulants

Après avoir détaillé les différentes études internationales, intéressons-nous maintenant à la littérature. Voici quelques cas d'hémorragies sévères rapportés suite à l'utilisation de ces AOD.

III.4.1. Estimation du nombre de cas

Il est intéressant d'estimer le nombre de cas rapportés dans la littérature. Pour cela, nous utilisons la même méthode pour chacun des trois anticoagulants. La base de données choisie est *Pubmed*. Après avoir entré le nom de l'anticoagulant, le filtre « *case reports* » est activé. Cela permet de trier les différents articles pour ne faire apparaître que les cas rapportés. Ensuite, il faut trier les articles pour isoler ceux concernant uniquement les cas d'hémorragie sous AOD, en excluant les cas ayant eu recours à un antidote.

Pour le dabigatran, il y a 314 cas rapportés dans littérature dont 70 cas avec saignements soit 22,3%. Pour le rivaroxaban, il y a 250 cas au total dont 40 cas relatant une hémorragie soit 16%. Enfin, la littérature rapporte 84 cas pour apixaban, dont 13 cas avec saignement soit 15,5% (cf. tableau XV).

Tableau XV : Tableau estimatif du nombre de cas rapportés dans la littérature

AOD	Nombre total de cas	Cas avec saignements	Pourcentage des cas avec saignements
<i>Dabigatran</i>	314	70	22,3%
<i>Rivaroxaban</i>	250	40	16%
<i>Apixaban</i>	84	13	15,5%

III.4.2. Dabigatran

Cas n°1 (56) :

Femme de 84 ans, hospitalisée pour une hémorragie rectale latente depuis 3 jours et un fécalome. La patiente était traitée pour une FA par dabigatran à 75 mg 2 fois par jour et amiodarone 200 mg par jour. De plus, sa clairance de la créatinine était de 32 mL/min/1,73m². Quelques heures après le retrait du fécalome, la patiente a présenté une hémorragie rectale grave et est décédée. La concentration plasmatique du dabigatran était de 5 600 ng/mL (intervalle attendu : 31 – 225 ng/mL). (56)

L'imputabilité du dabigatran est fortement probable. L'hémorragie était sans doute liée à l'interaction entre l'amiodarone et le dabigatran, respectivement inhibiteur et substrat des

transporteurs d'efflux P-gp. Cela peut provoquer une augmentation des concentrations en dabigatran. De surcroît, la patiente avait une insuffisance rénale modérée.

En conclusion, cette patiente multipliait les facteurs de risque hémorragique (insuffisance rénale, personne de plus de 80 ans, interaction médicamenteuse) et n'aurait jamais dû recevoir du dabigatran. Un traitement par AVK aurait sans doute été plus indiqué, en raison d'une titration plus fine de la posologie.

Cas n°2 (57):

Femme de 86 ans, souffrant d'une BPCO, d'hypertension, et d'une insuffisance rénale sévère (Cl_{Cr} à 28,5 mL/min/1,73m²), sortait d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche. Une prophylaxie par dabigatran est ensuite instaurée à 150 mg une fois par jour. Une semaine plus tard, son hémoglobine a chuté de 11,2 g/dL à 6,8 g/dL (valeurs normales : 12 – 16 g/dL). Le traitement par dabigatran est arrêté. Le scanner révèle alors un hématome péri-opératoire. Après transfusions de 2 culots globulaires, son hémoglobine s'est normalisée.

Cependant, 11 jours plus tard, la patiente est admise pour choc hémorragique avec saignement au niveau de la bouche. Le scanner révèle une augmentation de l'hématome de la hanche. Vingt-cinq heures après l'arrêt du dabigatran, la concentration plasmatique, déterminée par le temps de thrombine dilué (Hémoclot®) était de 1 300 ng/mL (valeurs attendues : 50 – 150 ng/mL). Malgré les transfusions sanguines et l'administration de facteur VII recombinant, la patiente décède 3 jours plus tard. (57)

Dans ce cas, les recommandations de prescription n'ont pas été respectées, le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{Cr} < 30$ mL/min/1,73m²). Il y a eu une accumulation plasmatique de dabigatran avec une augmentation du risque hémorragique.

Cas n°3 (57):

Homme de 86 ans, présentant une hypertension contrôlée et une insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} à 58 mL/min/1,73m²), sortait d'une chirurgie pour prothèse totale de genou. Il est alors placé sous dabigatran à 220 mg par jour. 8 jours après, suite à une dysfonction rénale (Cl_{Cr} à 13,8 mL/min/1,73m²), le dabigatran est remplacé par de l'héparine non fractionnée. Un jour plus tard, le patient présentait une hémorragie digestive sévère.

Soixante-douze heures après l'arrêt du dabigatran, la concentration plasmatique, déterminée par le temps de thrombine dilué (Hémoclot®) était de 2 350 ng/mL (valeurs attendues : 50 – 150 ng/mL). Grâce à l'hémodialyse et aux différentes transfusions qu'il a reçues, la concentration en dabigatran a chuté et l'hémorragie a finalement été jugulée, mais le patient est décédé le 18^{ème} jour d'un choc septique.

Les conditions de prescription n'ont pas été respectées, un traitement par AOD n'est pas recommandé en première intention chez les personnes âgées. De plus la fonction rénale s'est dégradée quelques jours après l'opération, provoquant une accumulation de dabigatran dans l'organisme.

Cas n°4 (58) :

Femme de 33 ans, s'est présentée aux urgences pour ménorragies persistantes depuis 5 jours. Elle présentait des signes de vertiges, malaise et fatigue. Elle est traitée pour une fibrillation atriale par dabigatran à 150 mg deux fois par jour, et a commencé à avoir des saignements vaginaux abondants 4 jours après l'instauration du traitement. Comme antécédents médicaux, on note la présence d'une hypertension, d'une insuffisance cardiaque, d'une hypertension pulmonaire et d'une insuffisance mitrale, traitées par furosémide 40 mg, carvédilol 12,5 mg deux fois par jour, potassium 20 mEq et lisinopril 5 mg. Aucun autre médicament n'a été pris par la patiente. De plus, elle ne présentait pas d'insuffisance rénale, sa clairance de la créatinine était de 94 mL/min/1,73m².

Malgré l'arrêt de son traitement et l'absence d'automédication, le lendemain l'hémorragie persistait toujours. Aux urgences, son hémoglobine était à 7,1 g/dL. Après administration de 2 unités de globules rouges, elle est remontée à 9,6 g/dL. Une fois l'état de la patiente stabilisé, un traitement par warfarine a été instauré pour la fibrillation atriale et elle a pu quitter les urgences.

Ce cas montre que malgré le respect des conditions de prescription, le dabigatran peut provoquer des hémorragies graves. L'interruption de l'anticoagulant a permis un arrêt progressif des saignements.

III.4.3. Rivaroxaban

Cas n°1 (59) :

Homme de 79 ans, 42 kg, souffrant d'une FANV et traité par rivaroxaban à 15 mg par jour. Il présentait une insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} à 44 mL/min/1,73m²). Il souffrait de maux de tête lors de son admission, et le scanner révéla un hématome sous-dural intracrânien. La posologie a été diminuée à 10 mg par jour et l'hématome a rétréci.

Septembre jours plus tard, le patient est de nouveau admis à l'hôpital pour des maux de tête importants, le scanner révèle alors un hématome sous-dural bilatéral. La concentration en rivaroxaban, 9 heures après la prise d'un comprimé à 10 mg était de 301 ng/mL, mesurée par l'activité résiduelle anti-Xa (STA®-liquid anti-Xa, Diagnostica Stago). Cependant la concentration maximale suggérée par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire est d'environ 200 ng/mL (14). Ceci témoigne donc d'un surdosage en rivaroxaban.

L'anticoagulant est arrêté et le patient est opéré pour drainer l'hématome. Trente-six jours plus tard, une IRM a révélé un hématome spinal entre L4 et S1. Son traitement par rivaroxaban a été remplacé par la warfarine, les hématomes ont finalement régressé et le patient n'a pas eu de séquelle. (59)

Le patient présentait ici plusieurs facteurs de risque hémorragique à savoir un petit poids (42 kg), un âge élevé (79 ans) et une insuffisance rénale. Le traitement par rivaroxaban n'était donc pas indiqué en première intention.

Cas n°2 (60) :

Homme de 78 ans, avec une fibrillation auriculaire traitée par rivaroxaban à 15 mg par jour, et une hypertension artérielle, est hospitalisé pour des biopsies de prostate à la suite d'une augmentation du taux de PSA (antigène spécifique de prostate). Le traitement par rivaroxaban a été remplacé par énoxaparine pendant 4 jours avant la biopsie et 2 jours après. Puis l'AOD a été repris. Deux jours après l'acte chirurgical, le patient est admis aux urgences pour un malaise et une hématurie. Son hémoglobine a chuté de 12,1 g/dL (J2) à 7,8 g/dL (J4) (valeurs normales : 13 – 17 g/dL).

Au total, 7 culots globulaires et 5 unités de PFC lui ont été administrés, ainsi qu'une supplémentation en fer. De plus, un AVC ischémique a été mis en évidence par TDM à J10, traité par énoxaparine 4 000 UI/j et aspirine 160 mg/j. Les auteurs précisent que cet AVC est causé par l'arrêt de son traitement anticoagulant. Le patient est finalement sorti 17 jours après sa biopsie, avec une hémoglobine à 9,4 g/dL. (60)

Ce cas rapporté est un cas français et les auteurs concluent sur le fait que les recommandations, bien qu'existantes, ne sont pas assez précises sur le délai de reprise de l'anticoagulant en fonction du type de chirurgie. Ils ajoutent qu'un « antidote est indispensable en cas de surdosage ».

III.4.4. Apixaban

Cas n°1 (61) :

Patient de 68 ans, traité pour une FA par apixaban 5 mg deux fois par jour, est hospitalisé suite à une crise hypertensive. Une hémorragie subarachnoïdienne est décelée par scanner et un anévrisme est trouvé au niveau de l'artère cérébrale antérieure droite par artériographie. L'anévrisme est ensuite embolisé. Le TQ était alors de 45,9 secondes (valeurs normales : 12 – 15 sec.), et le TCA était de 52,1 secondes (valeurs normales : 21 – 40 sec.). Pour contrer cette hémorragie, 1 000 UI de concentré de complexe prothrombinique et 4 unités de plasma ont été administrées au patient.

Une semaine plus tard, le patient a fait une nouvelle crise hypertensive et un second anévrisme est apparu du côté gauche, et il a été admis en unité de soins intensifs avec un score Glasgow à 8 sur 15. (61)

Cet article de revue ne conclut pas sur l'état final du patient. Il est important de remarquer ici l'absence de protocole clairement établi pour la prise en charge d'une hémorragie sous AOD, d'autant plus que les paramètres biologiques de l'hémostase du patient étaient perturbés.

Cas n°2 (62):

Patient de 60 ans, pesant 100 kg, est admis aux urgences pour un traumatisme abdominal important et instabilité hémodynamique après avoir subi un accident de voiture. Son historique médical fait état d'une hypertension, d'une fibrillation atriale, d'une artériopathie des membres inférieurs et de reflux gastriques. Il présente à son arrivée à l'hôpital de multiples blessures, à la tête, au foie et à la rate notamment. Il reçoit 4 unités de globules rouges et est adressé rapidement en chirurgie.

Au bloc opératoire, il perd environ 5 litres de sang, et reçoit 5 litres de liquide de remplissage, 10 unités de globules rouges, 6 unités de plasma frais congelé, 2 unités plaquettaires, 1,25 litre de transfusion sanguine et 5 000 unités de CCP. Malgré tous les moyens mis en œuvre, le patient présentait toujours des saignements importants et est décédé le quatrième jour.

Les auteurs précisent qu'il n'y a aucune étude randomisée valide sur le CCP et que pour ce patient cela n'a pas suffi à arrêter les saignements. L'anticoagulant n'est pas la cause de l'hémorragie, mais sa présence ici n'a pas permis au patient de rétablir une coagulation normale et n'a fait qu'empirer la situation. En conclusion, Durie et al. affirment qu'il est urgent de trouver des agents de réversion efficaces pour ce type d'anticoagulant.

Ce cas clinique est intéressant, il montre que malgré tous les efforts entrepris par les urgentistes, le patient continue de saigner. La réversion de l'anticoagulant aurait peut-être restauré une hémostasie normale et aurait permis au patient de survivre.

Conclusion :

Ces cas rapportés issus de la littérature montrent que ces anticoagulants peuvent engendrer des hémorragies graves pouvant entraîner des décès. Bien que leur utilisation soit plus simple que les AVK, il convient de suivre les recommandations de prescription et les adaptations posologiques indiquées dans les AMM.

III.5. Importance de la mise à disposition des antidotes

L'état des lieux précédemment réalisé démontre que les anticoagulants directs engendrent un risque hémorragique non négligeable, qui peut parfois être fatal. Comme le rappellent Derex et Mechtouff (63) en 2014, les AOD sont aussi efficaces que la warfarine et les autres AVK dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FANV, et ont un profil de sécurité favorable. Cependant ils concluent sur le manque de protocole de prise en charge d'hémorragie grave avec un haut niveau de preuve et surtout l'absence d'antidote spécifique.

Une enquête prospective basée sur un questionnaire soumis à des médecins libéraux, a été menée entre 2012 et 2013 par Krieger et al. (64). Deux cent vingt-quatre médecins ont répondu et le but était de sonder leur enthousiasme quant aux nouveaux anticoagulants oraux. Les arguments en faveur des AOD étaient la facilité d'emploi pour 38% d'entre eux et ensuite l'absence de surveillance biologique avec 33% des votes. En revanche, les deux premiers

arguments contre ces anticoagulants étaient le manque de recul (40%) et l'absence d'antidote (37%). Les prescripteurs restent prudents lors de la prescription d'un AOD.

Une autre enquête a été menée entre 2014 et 2015, dans le cadre d'une thèse de médecine générale (65), portant sur un échantillon de 448 médecins généralistes. Cette étude déclarative basée sur un questionnaire téléphonique a permis d'évaluer la pratique et l'usage des AOD. Parmi les résultats, il est à noter que 42,2% des généralistes interrogés étaient réticents vis à vis de la prescription d'un anticoagulant en raison du manque d'antidote spécifique.

IV. ANTIDOTES DES AOD

Les anticoagulants oraux directs ont démontré leur non-infériorité face aux AVK. Certains praticiens restent cependant réticents quant à l'utilisation des AOD, notamment à cause de l'inexistence d'antidote spécifique. C'est pourquoi les laboratoires ont commencé à développer différentes molécules qui permettraient de réverser les effets des anticoagulants, afin de restaurer une hémostase aussi normale que possible.

Il faut distinguer 3 catégories :

- L'antidote du dabigatran (inhibiteur du facteur IIa) ;
- L'antidote des inhibiteurs du facteur Xa (apixaban et rivaroxaban) ;
- Un antidote dit « universel ».

IV.1. Antidote spécifique du dabigatran : idarucizumab (Praxbind®)

Le laboratoire allemand Boehringer Ingelheim, commercialisant la molécule dabigatran sous le nom Pradaxa®, a développé un antidote pour cet AOD. Ce nouvel agent de réversion est l'idarucizumab, Praxbind®.

IV.1.1. Structure chimique de l'antidote (66)

L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé, ou Fab pour *Fragment antigen binding*, qui se fixe au dabigatran, considéré alors comme antigène (66). Ce fragment s'appelle aDabiFab.

Il est composé de deux domaines variables (VL et VH, pour *Variable Light* et *Variable Heavy*) et de deux domaines constants (CL et CH, pour *Constant Light* et *Constant Heavy*) nommés respectivement Fab 1 et Fab 2. Sa ressemblance avec la structure de la thrombine intervient dans le processus d'interaction avec l'anticoagulant (cf. figure 10). La molécule a une masse atomique d'environ 48 kDa, contre 37 kDa pour la thrombine (67).

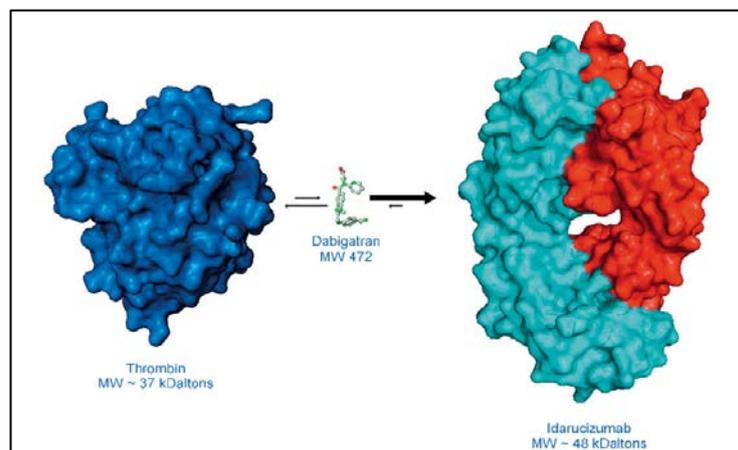


Figure 10 : Structure schématique de la thrombine, du dabigatran et de l'idarucizumab (68)

IV.1.2. Pharmacodynamie

L'idarucizumab est un antidote spécifique du dabigatran. L'anticorps se fixe irréversiblement au dabigatran grâce, notamment, à une structure proche de celle de la thrombine. Il se lie à l'anticoagulant avec une affinité environ 350 fois plus forte que celle du dabigatran pour la thrombine (69). Le complexe (cf. figure 11) se forme très rapidement, reste stable dans le temps, et se dégrade lentement, ce qui permet de neutraliser les effets anticoagulants du dabigatran. (70)

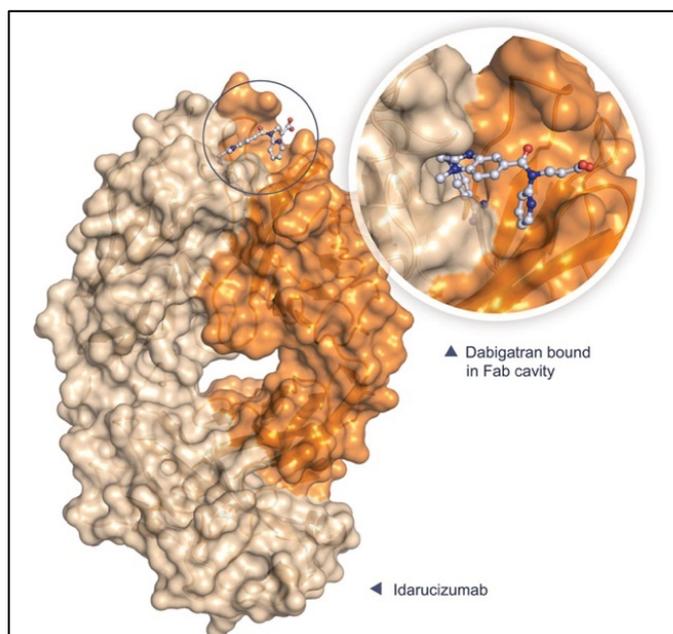


Figure 11 : Complexe idarucizumab-dabigatran (71)

Il a été démontré que l'antidote lui-même n'a pas d'action prothrombotique et ne modifie pas les tests de la coagulation (TP et TT) (68). Son action se limite à neutraliser les effets de l'anticoagulant.

IV.1.3. Pharmacocinétique (70)

Les données pharmacocinétiques ont été étudiées chez des patients recevant une dose de 5 g d'idarucizumab en perfusion. Le volume de distribution de la molécule est de 8,9 L. La demi-vie de la molécule est de 47 minutes environ.

La molécule est rapidement éliminée, principalement par voie urinaire et par la voie catabolique des protéines au niveau du rein. (70)

IV.1.4. Développement de la molécule : études précliniques et cliniques

IV.1.4.1. Sécurité préclinique

Dans un premier temps, des études de toxicologie ont été menées sur des animaux (singes et rats) pendant plusieurs semaines et ont permis d'établir la sécurité préclinique de la molécule (70). La molécule ne présente pas d'effet toxique pour l'Homme.

A partir de 2013, les premières études précliniques sur l'efficacité de l'antidote fournissent des données pertinentes. Schiele et al. ont mené une étude animale pour évaluer le potentiel de la molécule, et ont démontré l'efficacité de l'idarucizumab au travers de tests réalisés sur des rats (72).

Dans une autre étude animale, Grottke et al. ont utilisé un modèle traumatique porcin. Les animaux étaient sous dabigatran, et après un traumatisme hépatique, l'injection d'idarucizumab a permis de neutraliser l'effet anticoagulant en 15 minutes. Tous les animaux ont survécu, avec des doses de 2,5 et 5 g d'antidote (73).

IV.1.4.2. Études cliniques

Glund et al. (74) :

Dans la première étude clinique de phase I, Glund et al. étudient différents paramètres de l'idarucizumab chez des volontaires sains (18 – 45 ans) (74). Il s'agit d'une étude clinique randomisée, menée en double aveugle et contrôlée par placebo.

D'une part, différentes doses d'antidote ont été administrées allant de 20 mg à 8 g, avec des durées de perfusion comprises entre 5 minutes et 1 heure. Le but de la première partie de cette étude était de disposer de davantage de données pharmacocinétiques.

La deuxième partie de l'étude visait à évaluer expérimentalement l'efficacité de l'idarucizumab chez des volontaires sains traités par dabigatran. Quatre tests biologiques ont été utilisés : le Temps de Thrombine (TT), le Temps d'Ecarine (ECT), le Temps de Thrombine dilué (dTT) et le Temps de Céphaline Activée (TCA), équivalent à l'aPTT pour « *activated Partial Thromboplastin Time* ». La grande sensibilité de ces tests vis à vis des inhibiteurs de la thrombine, donc du dabigatran, permet d'affirmer ou d'infirmer la présence de l'anticoagulant dans le sang, comme le précise S. Yavordios (75).

Ainsi, la neutralisation de l'effet anticoagulant, confirmée par ces tests, est efficace à partir de 2 g d'idarucizumab (74).

Austin et al. (76) :

Dans une seconde étude menée par Austin et al., l'antidote a été utilisé chez des personnes âgées de 45 à 80 ans, avec parmi eux des sujets présentant une insuffisance rénale (Cl_{Cr} 30 à 90 mL/min/1,73m²). L'évaluation de l'antidote se fait indirectement par la mesure de l'effet anticoagulant du dabigatran, par le biais des tests dTT, ECT et aPTT. Les résultats confirment

ceux de l'étude précédente, l'idarucizumab permet de neutraliser les effets anticoagulants du dabigatran quels que soient l'âge ou la fonction rénale. Ils confirment également l'utilisation d'une dose de 5 g ou 2 x 2,5 g pour les prochaines études, ce qui correspond à la dose minimale efficace. (76)

IV.1.4.3. Étude de phase III : RE-VERSE AD – Résultats intermédiaires

Contexte et méthode :

En août 2015, les résultats intermédiaires de l'étude clinique de phase III, intitulée RE-VERSE AD (69), sont publiés dans le journal international *New England Journal of Medicine*. C'est une étude prospective non contrôlée et non randomisée, menée en ouvert. Le but de cet essai est d'évaluer la sécurité et la capacité de l'antidote à neutraliser les effets anticoagulants du dabigatran, chez des patients présentant une hémorragie sévère (groupe A) et chez des patients ayant nécessité une procédure chirurgicale ou urgente (groupe B).

Les données intermédiaires ont été recueillies chez 90 patients, 51 dans le groupe A et 39 dans le groupe B. La posologie moyenne du dabigatran était de 110 mg deux fois par jour. Le critère d'évaluation principal de cette étude était le pourcentage de réversion du dabigatran après une injection IV de deux fois 2,5 g d'idarucizumab, attestée par la mesure du dTT et de l'ECT dans les 4 premières heures.

Résultats :

Les résultats de l'essai clinique sont illustrés par des diagrammes en boîte à moustaches :

- Le haut et le bas du rectangle indiquent le 75^{ème} et le 25^{ème} percentile ;
- La ligne située à l'intérieur du rectangle indique le 50^{ème} percentile ;
- Les lignes situées en haut et en bas du rectangle (les moustaches) indiquent le 90^{ème} et le 10^{ème} percentile ;
- Les points situés en haut et en bas aux extrémités indiquent le 95^{ème} et le 5^{ème} percentile ;
- La ligne en pointillé représente la valeur normale limite des tests réalisés.

La réversion complète de l'effet anticoagulant du dabigatran par l'idarucizumab a été observée chez plus de 89% des sujets dans les deux groupes (69), mesurée grâce au dTT et à l'ECT (cf. figure 12 et 13). Après administration de l'antidote, une hémostase physiologique a été retrouvée chez 91% des sujets dans le groupe A et 92% dans le groupe B.

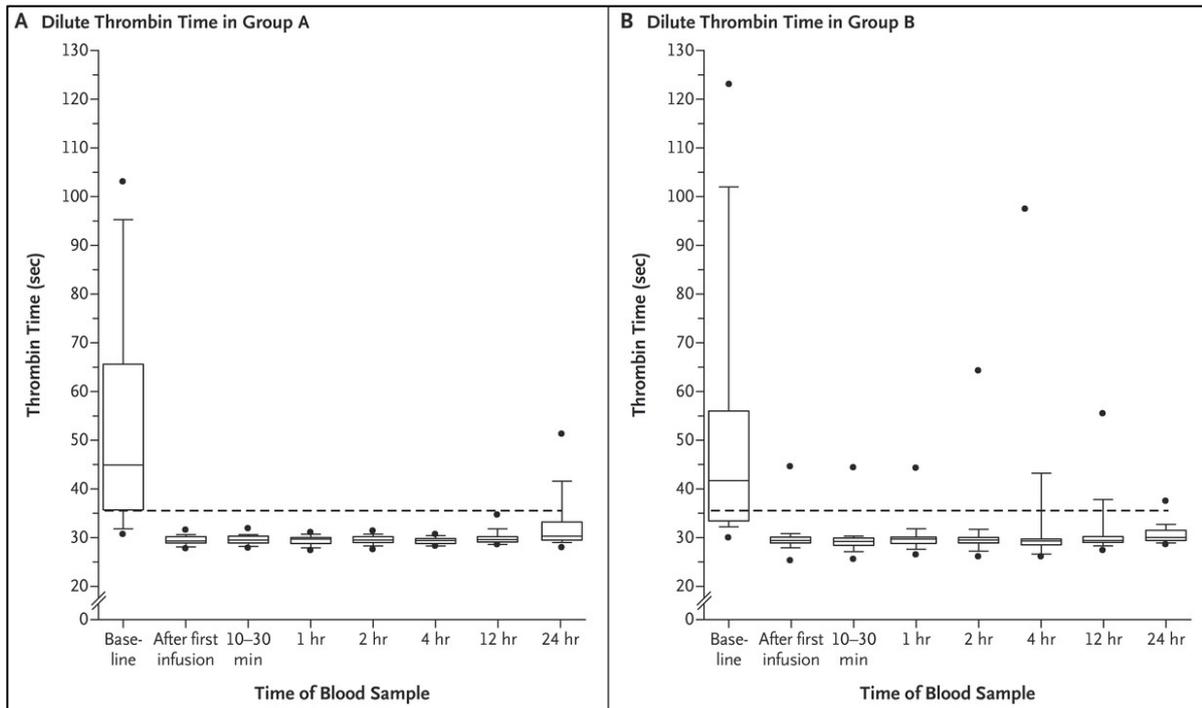


Figure 12 : Réversion de l'effet anticoagulant mesurée par le dTT au cours du temps

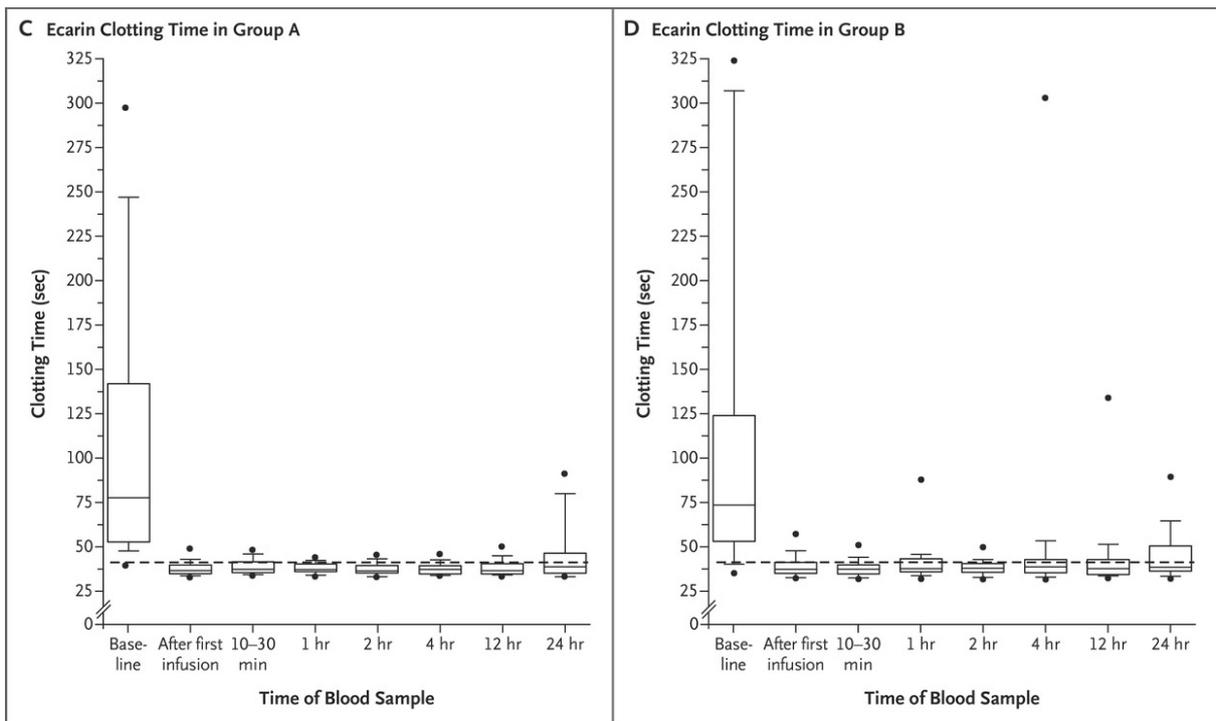


Figure 13 : Réversion de l'effet anticoagulant mesurée par l'ECT au cours du temps

Malgré un nombre faible de sujets inclus dans ces résultats intermédiaires (123 patients), les auteurs réussissent à démontrer l'efficacité de l'idarucizumab comme antidote spécifique du dabigatran, c'est-à-dire sa capacité à neutraliser l'activité biologique de l'anticoagulant dans les deux contextes. Ces mêmes résultats ont permis sa mise sur le marché internationale (cf. infra).

IV.1.4.4. Étude de phase III : RE-VERSE AD – Résultats finaux (77)

Ce n'est que deux ans plus tard, en juillet 2017, que les résultats finaux de l'étude RE-VERSE AD sont publiés dans le NEJM. Au total, 503 patients ont été inclus dans cette étude, dont 301 dans le groupe A et 202 dans le groupe B. Les différents résultats sont illustrés de la même manière que les résultats intermédiaires, avec des diagrammes en boîte à moustaches.

Résultats :

Plusieurs paramètres ont permis d'attester l'efficacité de l'antidote (cf. figure 14), et ils sont mesurés avant et après injection des deux bolus de 2,5 g.

- Les deux premiers diagrammes (A et B) représentent le temps de thrombine diluée en secondes, chez les patients des groupes A et B respectivement ;
- Le troisième diagramme présente la concentration libre de dabigatran dans le plasma en fonction du temps pour l'ensemble de la cohorte. Cette concentration est déterminée par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse (HPLC/MS), en parallèle des tests hémostatiques (67) ;
- Le dernier diagramme expose le temps de céphaline activée ou l'aPTT en fonction du temps pour les deux groupes de patients.

Ces diagrammes permettent de mettre évidence une nette diminution de chacun de ces trois paramètres, attestant de la neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran.

Quatre heures après l'injection de l'antidote, le pourcentage médian maximal de réversion était de 100% (IC 95%, 100-100), ce résultat est basé sur les tests biologiques.

Le temps moyen d'arrêt des saignements n'a pas pu être estimé chez les 98 patients ayant présenté une hémorragie intracrânienne, en raison d'une dissociation entre l'évolution clinique et l'ampleur du saignement. Pour le groupe A, sur les 203 patients restants, l'arrêt des saignements après 24 heures a été observé chez 134 sujets (67%) et le temps médian d'arrêt des saignements était de 2,5 heures.

Dans le groupe B, le temps moyen d'initiation de la procédure était de 1,6 heure.

Chez 23% des patients, on constate une élévation de la concentration libre en dabigatran supérieure à 20 ng/mL, majoritairement 12 heures après l'injection. Dix d'entre eux ont eu des saignements récurrents ou continus uniquement dans le groupe A. Parmi ces sujets, trois ont reçu une seconde dose d'idarucizumab.

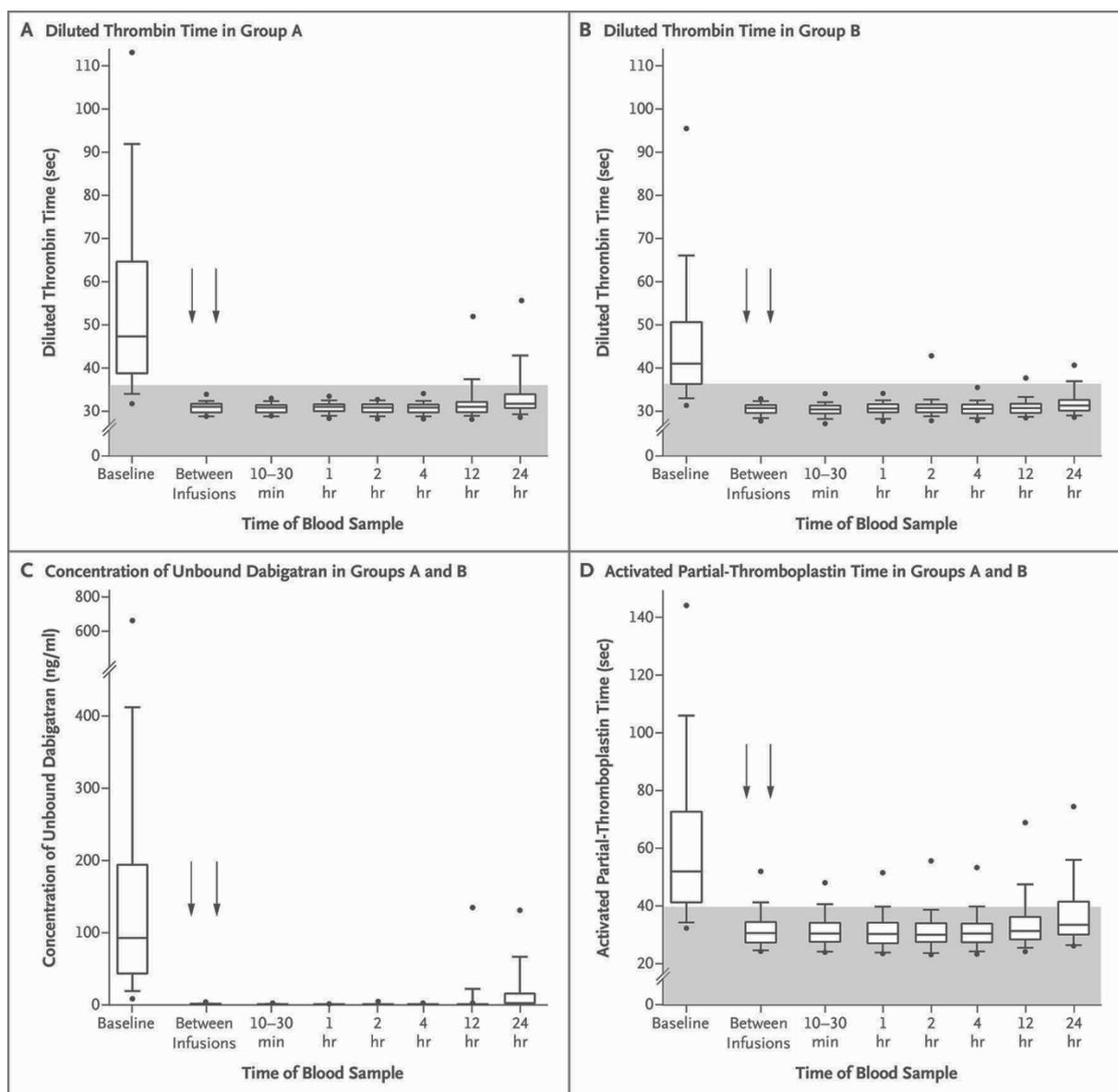


Figure 14 : Réversion de l'effet anticoagulant exprimée par le dTT, l'aPTT et la concentration en dabigatran libre au cours du temps (77)

Les résultats finaux de l'étude clinique RE-VERSE AD et l'apport de nouvelles données cliniques sur un grand nombre de sujets (503) confirment l'intérêt porté à l'antidote ainsi que son efficacité.

Cependant, ces résultats doivent être tempérés. L'antidote est réellement prometteur, mais son efficacité n'est pas totale. Les auteurs évoquent un taux de 100% de réversion après 4 heures, mais il s'agit de la médiane maximale et non pas de la totalité des sujets. Cela se remarque sur les diagrammes, certains points sont au-dessus de la zone de normalité, représentée en gris (cf figures 14B et 14D).

De plus, un effet rebond peut potentiellement survenir environ 12 heures après l'injection puisque 23% des patients ont une élévation de la concentration libre en dabigatran. L'emploi d'une seconde dose est alors judicieux, et elle a été réalisée chez 9 sujets dans cet essai.

Enfin, il est intéressant de constater que l'antidote a permis une réversion quasi-totale de l'effet biologique du dabigatran, sans pour autant parvenir à stopper toutes les hémorragies. Ainsi, l'injection n'a permis d'arrêter les saignements que chez 67% des sujets dans le groupe A. La neutralisation biologique n'est donc pas directement corrélée à l'efficacité clinique.

IV.1.5. Mise sur le marché : obtention de l'AMM

Suite aux résultats intermédiaires encourageants de l'essai clinique RE-VERSE AD (69), le laboratoire a réussi à recueillir l'approbation de la FDA (78) et de l'EMA (79) fin de l'année 2015. L'antidote a bénéficié d'une procédure d'évaluation accélérée en Europe et a obtenu l'AMM européenne en novembre 2015.

En France, il était sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) jusqu'au début de l'année 2016. Après un avis favorable de la commission de la transparence, son Service Médical Rendu (SMR) est qualifié d'important dans l'indication de l'AMM (79). Cependant, compte tenu du fait que l'étude n'était qu'intermédiaire et qu'un faible nombre de patients ont été inclus, la HAS considère que l'idarucizumab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge d'un patient traité par dabigatran et nécessitant une réversion de ses effets anticoagulants (situation urgente) (79). Il faut noter toutefois que cet avis a été publié en octobre 2016, bien avant l'annonce des résultats finaux de l'étude.

L'antidote est maintenant disponible à l'hôpital et est remboursé par la sécurité sociale (80).

IV.1.6. Indication

L'idarucizumab est indiqué comme agent spécifique de réversion du dabigatran chez les patients traités par cet anticoagulant lorsqu'une neutralisation des effets anticoagulants est nécessaire. L'annulation de ces effets peut être requise lors d'une situation d'urgence chirurgicale et en cas d'hémorragie incontrôlée ou engageant le pronostic vital (70).

IV.1.7. Posologie et mode d'administration

L'antidote est disponible sous forme injectable à l'hôpital, par voie intraveineuse. La présentation du Praxbind® comporte deux flacons contenant une solution injectable prête à l'emploi (cf. figure 15). L'injection peut être réalisée en deux perfusions consécutives de 2,5 g chacune (cf. figure 16) ; ou bien par deux bolus espacés de 5 à 10 minutes, de 2,5 g chacun (cf. figure 17). La dose totale administrée dans les deux cas est de 5 g (70).



Figure 15 : Présentation du Praxbind® (71)

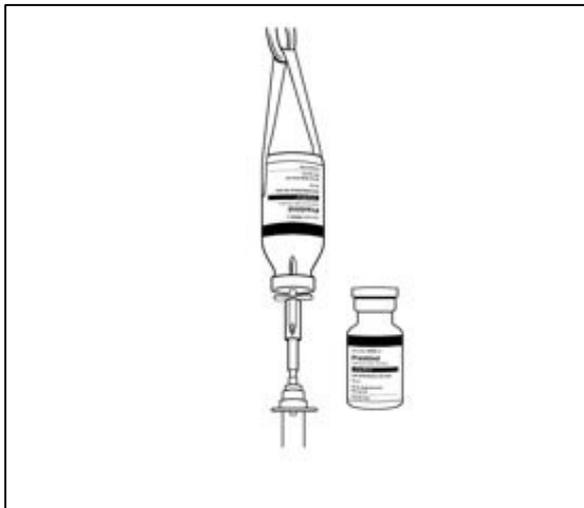


Figure 16 : Perfusion de deux flacons en intraveineuse (81)

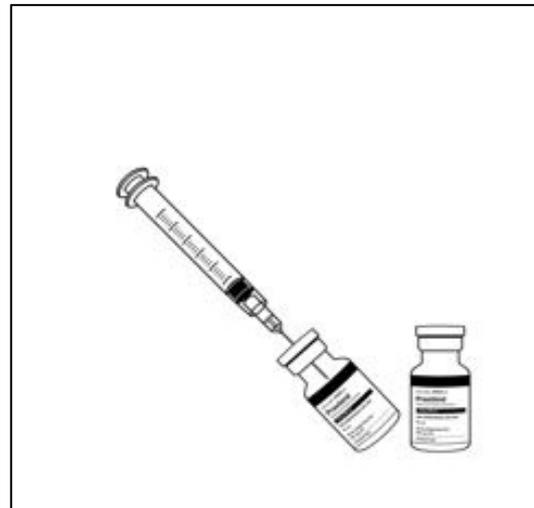


Figure 17 : Injection de deux bolus en intraveineuse (81)

Une seconde dose de 5 g d'antidote peut être administrée dans les situations suivantes (70) :

- Apparition d'un nouveau saignement cliniquement significatif ou menaçant le pronostic vital avec allongement des temps de coagulation ;
- Patients nécessitant une procédure urgente ou un deuxième acte chirurgical avec un allongement des temps de coagulation.

IV.1.8. Suivi thérapeutique

Comme indiqués dans les études cliniques évoquées précédemment (69) (77), les temps de coagulation utilisés pour évaluer le risque hémorragique chez un patient sont le temps d'écarine, le temps de thrombine dilué et le temps de céphaline activée (ou aPTT). Ces paramètres sont notamment corrélés à l'effet de l'anticoagulant car il induit une élévation de ces temps de coagulation. En effet, plus le patient est anticoagulé, plus ces temps sont allongés. De plus, il

peut être intéressant de connaître la concentration en dabigatran libre qui, indirectement, reflète l'efficacité de l'antidote (77). Ce paramètre peut être mesuré par HPLC/MS en laboratoire (67).

IV.1.8.1.Effet rebond

Dans l'étude clinique de phase III REVERSE-AD (77), un effet rebond a été mis en évidence chez 23% des patients. Un suivi des paramètres biologiques s'avère utile pour quantifier une éventuelle réélévation du dabigatran.

Dans une étude française menée sur des patients recevant une injection d'idarucizumab, Gendron et al. ont montré qu'il était pertinent de mesurer la concentration plasmatique de dabigatran avant administration de l'antidote (82). Ce paramètre permettrait de prédire l'effet rebond après la réversion de l'anticoagulant. L'étude se base sur la publication de 33 cas dans lesquels l'idarucizumab a été administré.

Résultats :

La concentration initiale moyenne de dabigatran sans effet rebond est de 139 ng/mL donc significativement plus faible ($p=0,0035$) que celle avec effet rebond, qui est de 495 ng/mL (cf. figure 18). (82)

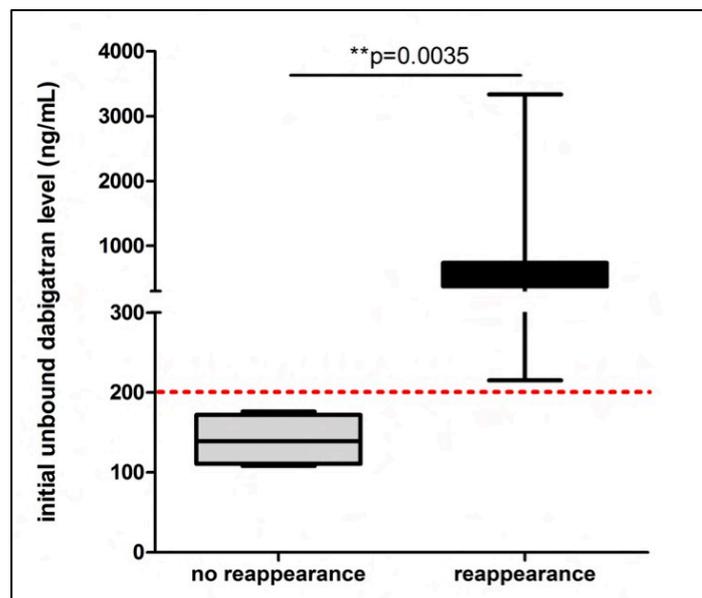


Figure 18 : Concentration initiale de dabigatran sans et avec effet rebond (82)

Ainsi, en croisant les différentes données obtenues, les auteurs ont conclu qu'il n'y a pas de risque de rebond chez des patients présentant une concentration initiale de dabigatran inférieure à 200 ng/mL. A partir de ce seuil, une deuxième injection d'antidote pourrait s'avérer nécessaire. (82)

IV.1.9. Effets indésirables

A ce jour, grâce aux différentes études cliniques, aucun effet indésirable n'a été constaté suite à l'injection d'idarucizumab (70). De plus, l'antidote n'a pas d'effet thrombotique chez le patient, il ne fait que neutraliser les effets anticoagulants du dabigatran (81).

En revanche, une hypersensibilité à la molécule est possible, un cas de réaction anaphylactique a été rapporté dans l'étude RE-VERSE AD (77).

D'autre part, le fragment d'anticorps peut entraîner, par sa nature antigénique, une forme d'immunogénicité suite à l'injection. Ainsi, au cours de l'étude clinique de phase III, des anticorps anti-idarucizumab ont été détectés chez 28 patients sur 501 (5,6%). Parmi eux, 19 patients faisaient une réaction croisée entre anticorps préexistants et idarucizumab, et 9 autres patients ont développé des anticorps pendant le traitement. Dans le dernier cas, aucun effet sur l'antidote n'a été mis en évidence (77).

Les taux d'anticorps anti-idarucizumab retrouvés étaient souvent bas, ce qui suggère que l'antidote possède un potentiel immunogène, mais relativement faible (70) (77). Dans une étude de phase I, un sous-groupe de 6 sujets a reçu une seconde dose d'antidote 2 mois après la première, aucune réaction immunogène n'a été relevée (83). D'autres données permettront d'écarter ce risque en cas de nécessité d'administrer une seconde dose pour un autre épisode hémorragique.

IV.2. Antidote des inhibiteurs du facteur Xa : andexanet alfa (Andexxa®)

A l'instar de l'idarucizumab pour le dabigatran, un antidote des inhibiteurs du facteur Xa est en cours d'élaboration, mais encore indisponible sur le marché. Il s'agit de l'andexanet alfa (PRT064445) - Andexxa® - une molécule développée par la firme Portola. Son développement est en cours de phase 3, les premières études cliniques ayant été concluantes.

IV.2.1. Structure chimique de l'antidote

Andexanet alfa est une protéine recombinante dérivant du facteur Xa. La molécule est dépourvue d'activité catalytique et donc biologiquement inactive. Deux modifications ont été apportées au facteur de la coagulation (cf. figure 19) :

- Le résidu sérine (S419) présent au niveau du site catalytique a été remplacé par un résidu alanine (A419) ce qui supprime complètement son activité procoagulante au sein du complexe avec le facteur Va ;
- Le domaine Gla (acide carboxyglutamique) a été supprimé, ce qui a pour effet de supprimer sa capacité à former le complexe prothrombinase.

La molécule garde sa capacité à se fixer aux inhibiteurs directs du facteur Xa pour les neutraliser. L'antidote agirait aussi sur les inhibiteurs indirects, à savoir les héparines non fractionnées (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et le fondaparinux. Andexanet alfa rentre en compétition avec le facteur Xa et bloque l'activité anti-Xa du complexe antithrombine-héparine pour permettre au complexe prothrombinase de générer la thrombine (facteur IIa) (84) (85) (86).

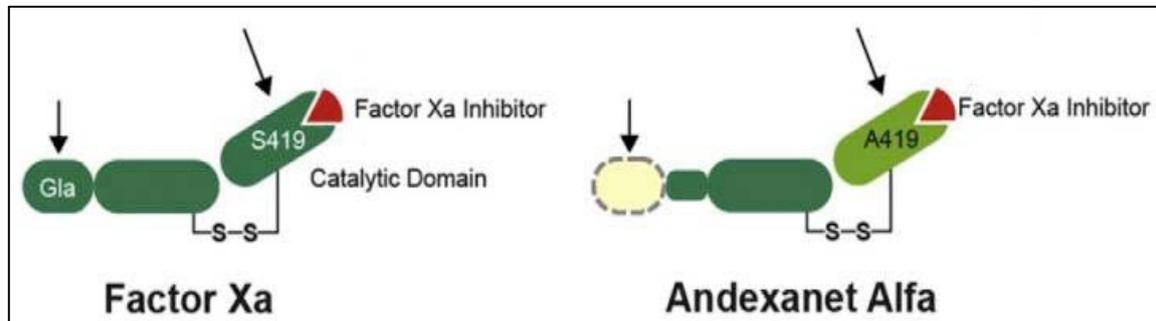


Figure 19 : Schéma de l'andexanet alfa (85)

IV.2.2. Pharmacodynamie

L'andexanet alfa est un antidote des inhibiteurs directs et indirects du facteur Xa, comme vu précédemment. Il possède une très forte affinité et un rapport stœchiométrique de 1 :1. De ce fait, l'antidote agit comme un faux substrat et va permettre de neutraliser totalement l'effet anticoagulant de la molécule ciblée. (87) (88)

IV.2.3. Pharmacocinétique

Deux études cliniques de phase I et II (89) ont été menées sur respectivement 32 et 54 volontaires sains afin de déterminer le profil pharmacocinétique de l'antidote. La première étudie l'andexanet alfa seul et la deuxième l'antidote en présence d'apixaban. Différentes doses ont été testées, selon plusieurs modes d'administration. La demi-vie terminale retrouvée est comprise entre 4,35 et 7,5 heures, soit une demi-vie relativement faible, d'environ 1 heure (87). La clairance est comprise entre 4,36 et 5,7 L/h.

Les concentrations plasmatiques en andexanet alfa diminuent proportionnellement en fonction de la dose initiale (cf. figure 20). La molécule est rapidement éliminée, et les concentrations urinaires retrouvées sont en deçà du seuil de quantification.

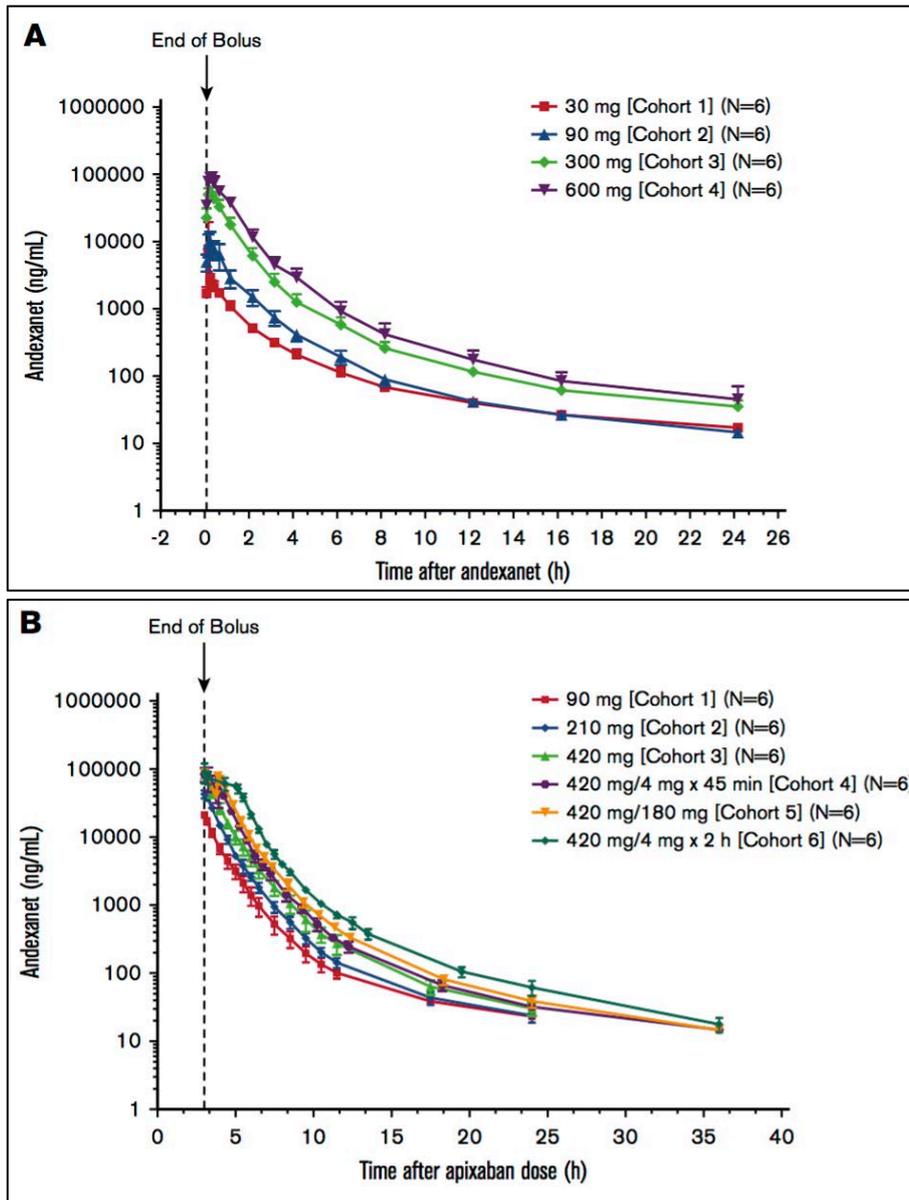


Figure 20 : Concentrations en andexanet alfa en fonction du temps - Phase 1 (A) et phase 2 (B) (89)

IV.2.4. Développement : études cliniques

La molécule est en cours de développement depuis plusieurs années, en voici les principales étapes.

IV.2.4.1.Phase 1

Comme vu précédemment, une étude de phase 1 a été menée sur des volontaires sains afin d'établir la pharmacocinétique, mais aussi l'efficacité de l'antidote (PRT064445). C'est une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo et monocentrique.

Quatre doses IV en bolus ont été testées (30, 90, 300 et 600 mg) *versus* placebo, avec un suivi de 28 jours post-injection. L'administration se fait sur 10 minutes pour les trois premiers bolus et sur 20 minutes pour la dose de 600 mg.

L'efficacité se mesure grâce à l'activité anti-Xa, déterminée *in vitro* selon un test chromogénique spécifique après avoir ajouté une dose de rivaroxaban de 50 ng/mL dans les échantillons de plasma prélevés. Cette activité décroît de manière dose dépendante (cf. figure 21). Ainsi, la réversion de l'anticoagulant se fait rapidement, après 5 minutes d'exposition à l'antidote et l'activité anti-Xa est quasiment nulle à partir de 90 mg d'andexanet alfa (89) (90).

Après la fin de l'administration du produit, l'activité anti-Xa tend à remonter vers la valeur initiale (100%), ce qui correspond à l'élimination progressive de l'andexanet alfa.

Cependant, on constate une variation avec les résultats du placebo, avec une amplitude d'environ 30% (cf. figure 21). Normalement, l'activité anti-Xa du rivaroxaban devrait être sensiblement identique à chaque prélèvement puisqu'il y a la même quantité d'anticoagulant (50 ng/mL) ajoutée dans les échantillons. La question se pose de savoir si les manipulations ont été correctement réalisées ou bien si le dosage de l'activité anti-Xa est fiable.

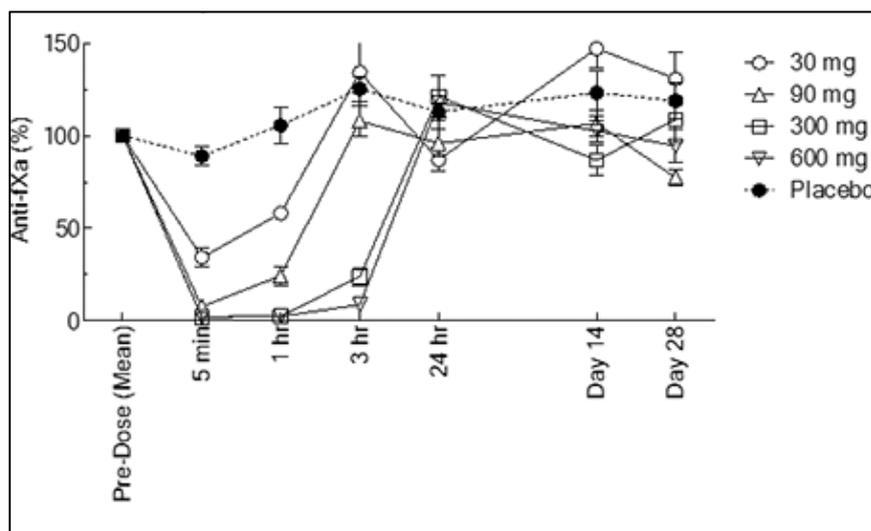


Figure 21 : Activité anti-Xa du rivaroxaban en fonction du temps, en présence de plusieurs doses d'andexanet alfa (90)

Cette première étude clinique annonce les prémices d'une certaine efficacité de la molécule sur les anticoagulants oraux directs. Cependant, aux vues du faible nombre de volontaires inclus dans l'étude, il est indispensable de disposer d'autres données pour conclure à sa véritable efficacité thérapeutique.

IV.2.4.2.Phase 2

Concernant la deuxième phase de développement, on peut distinguer trois études différentes, une pour chacun des anticoagulants anti-facteur Xa : apixaban, rivaroxaban et edoxaban.

Étude clinique avec apixaban – volontaires sains de 18 à 45 ans (89) :

Cette étude clinique de phase 2 est une étude randomisée, menée en double aveugle et contrôlée par placebo dans laquelle des volontaires sains recevaient une dose de 5 mg d'apixaban deux fois par jour pendant 6 jours. L'étude comporte un nombre de 54 sujets, répartis en 6 cohortes de 6 sujets pour les différents dosages (n = 36) et 2 cohortes de 9 sujets pour le groupe placebo (n = 18).

L'administration d'andexanet alfa était faite 3 heures après la dernière prise d'apixaban, selon 6 dosages différents :

- Bolus IV de 90 mg sur 3 minutes ;
- Bolus IV de 210 mg sur 7 minutes ;
- Bolus IV de 420 mg sur 15 minutes ;
- Bolus IV de 420 mg sur 14 minutes + perfusion continue de 180 mg pendant 45 minutes ;
- Bolus IV de 420 mg sur 14 minutes + 45 minutes après 1 bolus de 180 mg sur 6 minutes ;
- Bolus IV de 420 mg sur 14 minutes + perfusion continue de 480 mg pendant 2 heures.

Les résultats sont exprimés en fonction de la concentration en apixaban libre et total (ng/mL), du test de génération de thrombine et de l'activité anti-Xa. La fraction libre en apixaban est séparée par microdialyse et est ensuite quantifiée par HPLC/MS, avec une limite de détection de 0,100 ng/mL. La génération de thrombine est évaluée par une technique fluorimétrique (Siemens). Le résultat est exprimé en unités de fluorescence relative ou « *relative fluorescence units* » (RFU), correspondant à l'aire sous la courbe du test de génération de thrombine. L'activité anti-Xa, quant à elle, est quantifiée selon un test chromogénique modifié initialement utilisé pour les héparines.

Andexanet alfa réduit rapidement, en moins de 2 minutes, la concentration en apixaban non lié *versus* placebo (de 51 à 89% *vs* 5%, $p < 0,05$). Il permet de diminuer, entre autres, l'activité anti-Xa de 67,8 à 89% contre 7,1% pour le placebo ($p < 0,05$) (cf figure 22).

Le meilleur effet sur l'anticoagulant est observé avec le bolus de 420 mg d'andexanet alfa, avec une diminution de l'activité anti-Xa de 90%. Ce dosage a permis aussi la meilleure restauration de la génération de thrombine chez 100% des sujets concernés. On remarque aussi que l'effet sur l'activité anti-Xa se maintient pendant 2 heures grâce à la perfusion de 480 mg après le bolus (cf. cohorte n°6).

En revanche, après la fin de toute administration de la molécule, l'activité anti-Xa augmente de nouveau pour repasser à des valeurs supérieures à 50 ng/mL, après la fin de la perfusion et 4 heures après l'administration du bolus, avec tous les schémas d'administration. La cinétique de décroissance de l'apixaban après disparition d'andexanet alfa rejoint sa courbe théorique, ce qui illustre l'effet antagoniste puissant de l'antidote lorsqu'il est présent à concentration efficace. (89)

En dernier point, il faut noter une fois de plus la différence des données dans le groupe placebo. La décroissance n'est pas identique entre le panel A, quasiment linéaire, et le panel B, non linéaire avec une grande variabilité entre les points à la fin de la perfusion (cf. figure 22). Des interrogations persistent sur la qualité des manipulations et la fiabilité du dosage de l'activité anti-Xa.

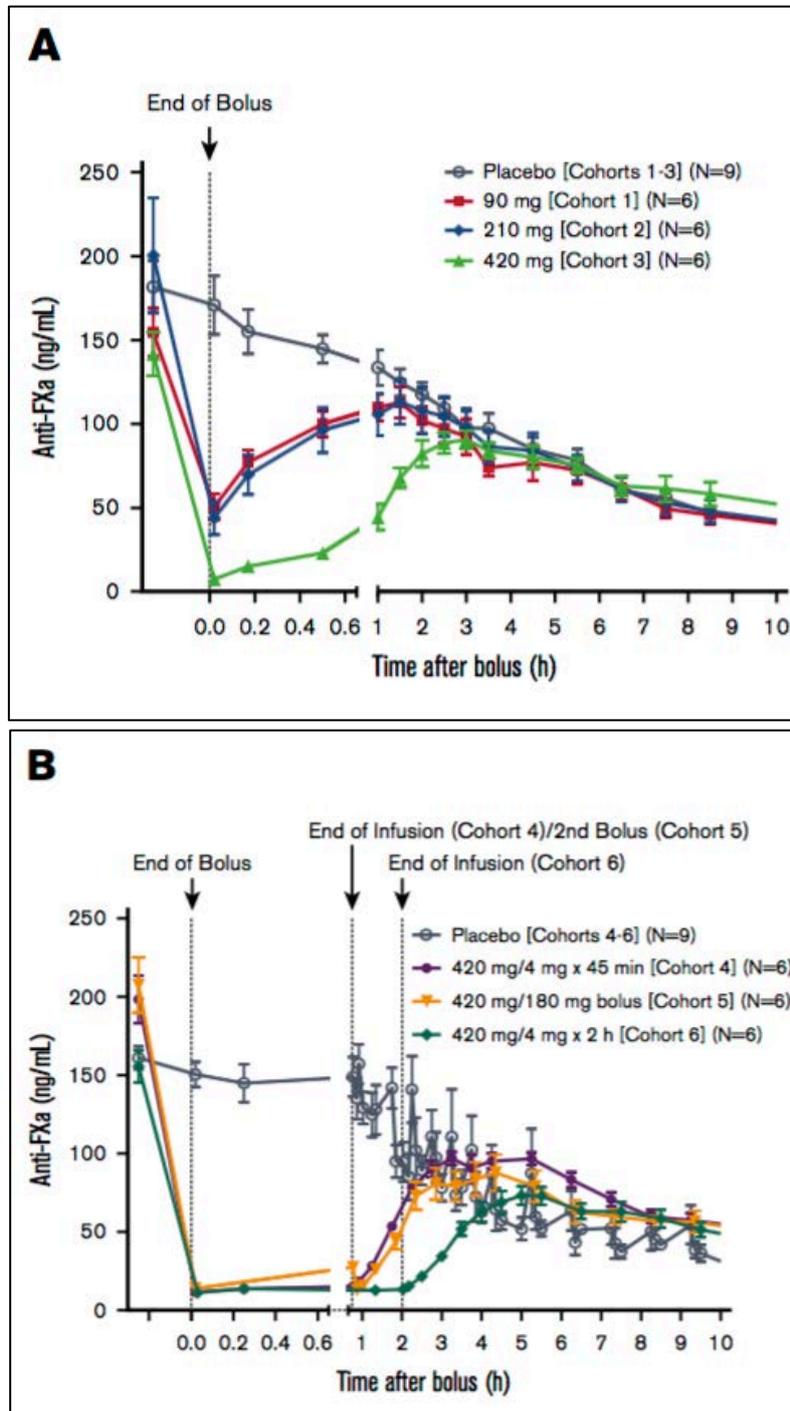


Figure 22 : Activité anti-Xa (ng/mL) en fonction du temps après l'administration d'andexanet alfa – cohortes 1 à 3 (A) et cohortes 4 à 6 (B) (89)

Cet essai clinique met en avant l'efficacité de l'andexanet alfa sur la réversion de l'activité anticoagulante de l'apixaban. En revanche, il ne s'agit que d'une étude de phase 2 avec un faible nombre de sujets et chez des volontaires sains et relativement jeunes (moins de 45 ans).

Étude clinique avec rivaroxaban – volontaires sains de 18 à 45 ans (91) :

Un deuxième essai clinique a été mené en double aveugle et contrôlé par placebo sur le rivaroxaban. La littérature ne mentionne que des résultats partiels. Les sujets ont reçu une dose de 20 mg de rivaroxaban pendant 6 jours. Le critère principal est l'abaissement de l'activité anti-Xa mesurée en ng/mL, de la même manière que l'étude précédente. Sur un total de 54 volontaires, nous disposons des résultats de trois cohortes avec 6 sujets chacune, à savoir les dosages 210 et 420 mg ainsi que la cohorte placebo.

Notons que l'activité anti-Xa décroît respectivement de 20% et 53% pour les deux dosages après la fin de la perfusion (cf. figure 23), pour ensuite atteindre le même niveau que le placebo deux heures plus tard. De plus, la concentration plasmatique en rivaroxaban non lié diminue de 32% et 51% respectivement pour les dosages 210 et 420 mg. (91)

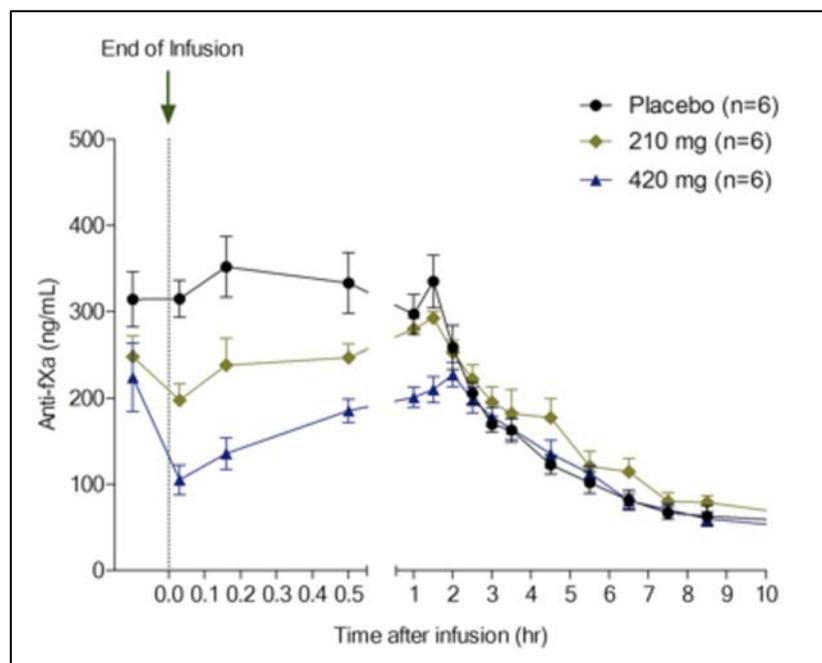


Figure 23 : Activité anti-Xa (ng/mL) en fonction du temps après l'injection d'andexanet alfa (22)

Ces résultats montrent que l'andexanet alfa permet une réversion partielle des effets anticoagulants de rivaroxaban. Des données supplémentaires avec des dosages plus élevés pourraient confirmer une réversion totale. (91)

Étude clinique avec edoxaban – volontaires sains (92) :

Cette troisième étude de phase 2, randomisée, menée en double aveugle et contrôlée par placebo, est similaire aux deux précédentes. Elle permet d'étudier l'efficacité de l'andexanet alfa sur l'edoxaban, préalablement administré aux volontaires sains à 60 mg par jour pendant 6 jours. Seuls des résultats partiels sont disponibles et ils concernent les dosages de 600 mg en bolus et 800 mg en bolus suivi d'une perfusion d'une heure à 8 mg/min.

L'activité anti-Xa mesurée immédiatement après la fin de l'injection décroît rapidement de 52% et 73% pour 600 mg et 800 mg respectivement. (92)

Les données présentées par ces trois études de phase 2 sont intéressantes, elles montrent que l'andexanet alfa possède une certaine efficacité pour antagoniser les inhibiteurs du facteur Xa, néanmoins, il faut préciser qu'il s'agit de volontaires sains. De plus, la molécule est bien tolérée et il ne semble pas y avoir d'effet prothrombotique et aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. (89) (91) (92)

IV.2.4.3.Phase 3

Le développement de la molécule se poursuit par des études cliniques de phase 3. L'ensemble de ces études s'intitule ANNEXA pour « *Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors* » (87). Dans un premier temps, deux études ont été menées en parallèle sur l'apixaban (ANNEXA-A) et sur le rivaroxaban (ANNEXA-R) dont les résultats ont été publiés en 2015. Puis une autre étude de grande envergure est toujours en cours, dont les premiers résultats intermédiaires ont été publiés en septembre 2016.

Étude clinique avec apixaban et rivaroxaban – volontaires sains de 50 à 75 ans (87)

ANNEXA-A et ANNEXA-R sont deux études randomisées, menées en double aveugle et contrôlées par placebo. Elles ont été conçues pour prouver l'efficacité de l'andexanet alfa dans la neutralisation des effets anticoagulants de l'apixaban et du rivaroxaban. Les sujets sont des volontaires sains, âgés de 50 à 75 ans, au nombre de 145 pour les deux études. Une fois répartis aléatoirement, ils ont reçu 5 mg deux fois par jour dans le bras apixaban (n=48) et 20 mg par jour pour celui du rivaroxaban (n=53) et ce pendant 4 jours. Le groupe placebo regroupe 44 sujets. L'efficacité est attestée par la mesure de l'activité anti-Xa, comme pour les précédentes études.

Chacune des études se divise en deux parties, une où l'injection d'andexanet alfa se fait par bolus IV et l'autre par bolus IV suivi d'une perfusion pendant 2 heures (cf. tableau XVI).

Tableau XVI : Résultats des études ANNEXA-A et ANNEXA-R

Études	Nombre de sujets	Modalités d'injection IV	Δ Activité anti-FXa
ANNEXA-A <i>partie 1</i>	Andexanet (n=24) Placebo (n=9)	Bolus 400 mg	94 vs. 21% (p<0,001)
ANNEXA-A <i>partie 2</i>	Andexanet (n=23) Placebo (n=8)	Bolus 400 mg + perfusion 2h à 4 mg/min	92 vs. 33% (p<0,001)
ANNEXA-R <i>partie 1</i>	Andexanet (n=27) Placebo (n=14)	Bolus 800 mg	92 vs. 18% (p<0,001)
ANNEXA-R <i>partie 2</i>	Andexanet (n=26) Placebo (n=13)	Bolus 800 mg + perfusion 2h à 8 mg/min	97 vs. 45% (p<0,001)

La réversion des anticoagulants se fait rapidement, entre 2 et 5 minutes, et nous constatons une meilleure réduction de l'activité anticoagulante sur l'apixaban et le rivaroxaban après l'administration d'un bolus d'andexanet alfa comparé au placebo avec respectivement 94 *versus* 21% (p<0,001) et 92 *versus* 18% (p<0,001). Il est en de même avec l'injection d'un bolus suivi d'une perfusion de 2 heures d'andexanet alfa, la diminution de l'activité anti-Xa est plus importante que pour l'injection de placebo. La réduction est de 92 *versus* 33% (p<0,001) pour l'apixaban et de 97 *versus* 45% (p<0,001) pour le rivaroxaban.

Ces résultats montrent que l'andexanet alfa est une molécule prometteuse. En revanche, ces études ont été menées chez des volontaires sains et ne sont donc encore pas le reflet de la vie réelle, les patients présentant un saignement sous AOD étant écartés. Aussi, elles excluent les autres anticoagulants, l'edoxaban et les héparines notamment. Ces différents points vont être abordés dans la dernière étude clinique, ANNEXA-4.

Étude clinique avec les anticoagulants inhibiteurs du facteur Xa : ANNEXA-4 (93)

Contexte et méthode :

ANNEXA-4 est une étude clinique ouverte de phase III-b, sur groupe unique regroupant des patients âgés, initialement traités par apixaban, rivaroxaban, edoxaban ou énoxaparine. Son objectif est de démontrer l'efficacité de l'andexanet alfa en vie réelle, c'est-à-dire chez des patients présentant une hémorragie majeure dans les 18 heures suivant la prise d'un anti-Xa. Cette étude est toujours en cours et le nombre prévisionnel de patient inclus est de 350, avec des résultats finaux annoncés pour 2022 (94).

Différents dosages sont testés durant l'étude. Pour l'apixaban et pour le rivaroxaban si la dernière prise d'anticoagulant a eu lieu il y a plus de 7 heures, la dose d'antidote reçue est de 400 mg en bolus suivi d'une perfusion de 480 mg sur 2 heures. Pour l'edoxaban, l'énoxaparine et pour rivaroxaban si la dernière prise a eu lieu il y a moins de 7 heures, la dose d'antidote reçue est de 800 mg en bolus suivi d'une perfusion de 960 mg sur 2 heures (cf. tableau XVII). (93)

Tableau XVII : Dose d'andexanet alfa administrée en fonction de l'anticoagulant (94)

Anticoagulants	Bolus IV	Perfusion 2h
<i>Apixaban</i>	400 mg	480 mg
<i>Rivaroxaban</i> (dernière prise >7h)	400 mg	480 mg
<i>Rivaroxaban</i> (dernière prise < 7h)	800 mg	960 mg
<i>Edoxaban</i>	800 mg	960 mg
<i>Énoxaparine</i>	800 mg	960 mg

Une première publication parue en milieu d'année 2016 décrit les résultats intermédiaires concernant deux anticoagulants, l'apixaban et le rivaroxaban. Soixante-sept sujets ont été inclus dans l'essai. Les sujets reçoivent un bolus d'andexanet alfa pendant 15 à 30 minutes suivi d'une perfusion de 2 heures. L'efficacité de l'antidote est attestée par la mesure de l'activité anti-Xa selon un test chromogénique mesurant l'activité enzymatique du facteur Xa.

Résultats intermédiaires :

Sur les 67 patients, 47 d'entre eux correspondaient aux critères d'inclusion de l'essai : présenter une hémorragie majeure et avoir un seuil minimal d'activité anti-Xa (75 ng/mL).

Rivaroxaban (n = 26 ; cf. figure 24) :

- Diminution de l'activité anti-Xa de 89% après la fin du bolus ;
- Diminution de l'activité anti-Xa de 86%, après les 2 heures de perfusion ;
- Diminution de l'activité anti-Xa de 39%, 4 heures après la fin de la perfusion ;
- Diminution de l'activité anti-Xa de 49% puis de 64%, 8 heures et 12 heures après la fin de la perfusion.

La réversion de l'effet anticoagulant est majeure au début avec respectivement 89% et 86% de diminution de l'activité anti-Xa, après la fin du bolus et durant la perfusion. En revanche, 4 heures après l'arrêt fin d'administration de la perfusion, un effet rebond de l'activité anti-Xa est mis en évidence, sa diminution n'est plus que de 39%. En termes de valeur médiane d'activité anti-Xa, on passe de 30,6 ng/mL en fin de perfusion à 177,7 ng/mL, 4 heures après la perfusion.

Enfin la neutralisation de l'activité reprend sa décroissance linéaire, liée à la dégradation de l'anticoagulant. C'est pourquoi l'effet est plus fort à 8 et 12 heures post administration qu'à 4 heures, car la concentration en rivaroxaban décroît progressivement de son côté.

Aux vues des résultats, il existe tout de même deux sujets faiblement répondeurs à l'antidote, puisqu'il y a deux points extrêmes au moment de l'administration du produit, avec une activité anti-Xa supérieure à 300 ng/mL.

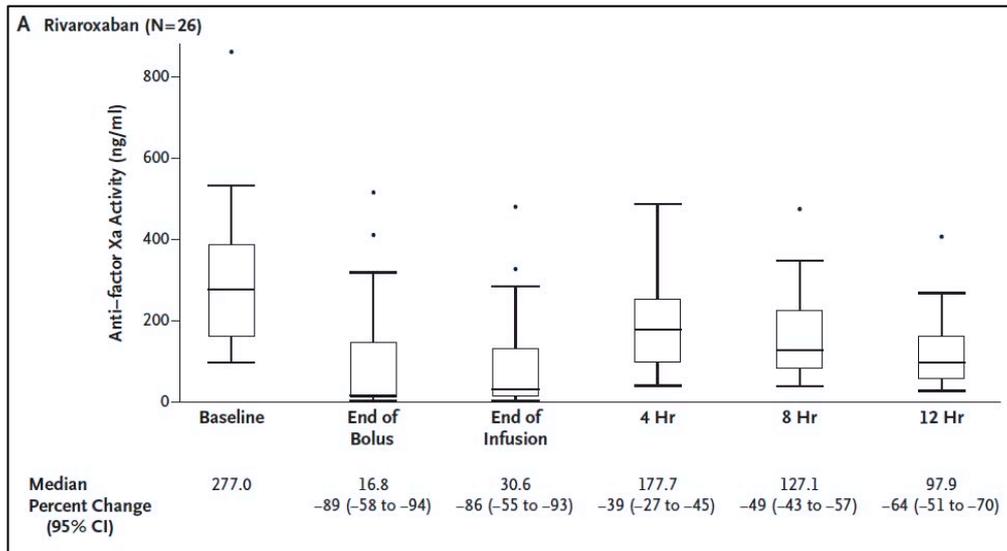


Figure 24 : Activité anti-Xa (ng/mL) en fonction du temps après administration d'andexanet alfa chez des sujets traités par rivaroxaban (93)

Apixaban (n = 20 ; c. figure 25) :

- Diminution de l'activité anti-Xa de 93% après la fin du bolus ;
- Diminution de l'activité anti-Xa de 92%, après les 2 heures de perfusion ;
- Diminution de l'activité anti-Xa de 30%, 4 heures après la fin de la perfusion ;
- Diminution de l'activité anti-Xa de 28% puis de 31%, 8 heures et 12 heures après la fin de la perfusion.

De la même manière qu'avec le rivaroxaban, la neutralisation de l'effet anticoagulant est très nette au début, durant toute la durée de l'administration de l'antidote, avec une diminution de l'activité anti-Xa de 93% en fin de bolus et de 92% à la fin de la perfusion. La ré-augmentation de l'activité anticoagulante est aussi mise en évidence pour l'apixaban, en passant d'une médiane à 12,5 ng/mL en fin de perfusion à 103,0 ng/mL 4 heures après la fin de l'administration, avec une diminution de l'activité anti-Xa à seulement 30%.

Puis la décroissance se poursuit linéairement puisqu'il n'y a plus d'andexanet alfa dans le plasma. Cela correspond à la cinétique de décroissance normale de l'anticoagulant.

Au niveau du graphique, on constate une valeur irrégulière 4 heures après la perfusion, qui est supérieure à la plus haute valeur de base (> 500 ng/mL). Il peut s'agir d'un biais ou d'une erreur lors de la manipulation.

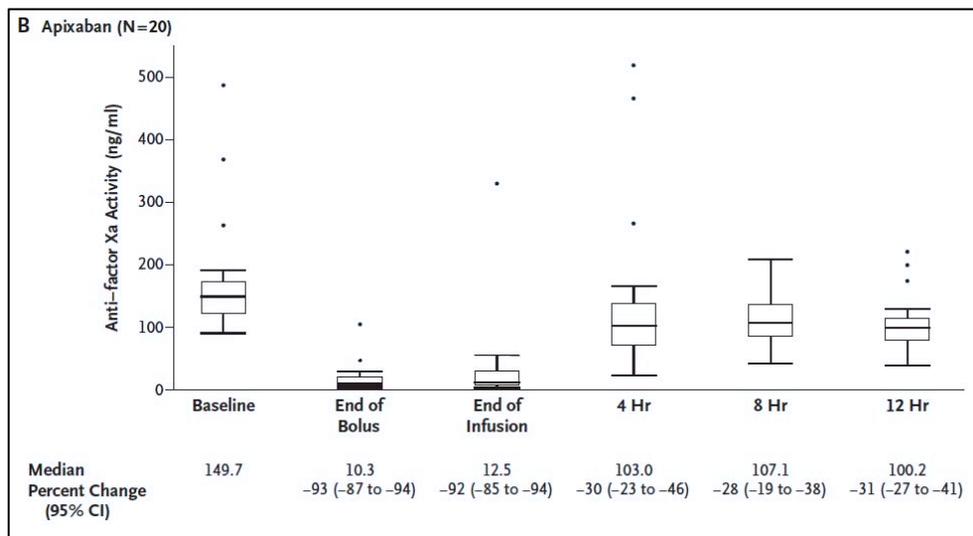


Figure 25 : Activité anti-Xa (ng/mL) en fonction du temps après administration d'andexanet alfa chez des sujets traités par apixaban (93)

L'efficacité de l'andexanet alfa est bien réelle pour neutraliser l'effet anticoagulant, et les auteurs précisent que 79% des sujets ont récupéré une hémostase physiologique après 12 heures.

Cependant, aux vues des résultats évoqués précédemment, nous pouvons constater qu'il y a un effet rebond après l'arrêt de la perfusion (cf. figures 21 à 25). En effet, les cinétiques de l'antidote et des anticoagulants ne sont pas du tout identiques. L'andexanet alfa a une demi-vie très courte d'environ 1 heure, alors que les inhibiteurs directs du facteur Xa ont une demi-vie d'environ 10 heures, ce qui est beaucoup plus long.

C'est pourquoi il est nécessaire d'avoir recours à une perfusion d'au moins 2 heures après administration d'un bolus pour obtenir une efficacité. Ceci permet également d'expliquer le phénomène de rebond observé 4 heures après arrêt de l'administration. L'antidote n'est plus présent au niveau plasmatique alors que l'anticoagulant l'est toujours, et ce dernier subit une élimination linéaire. (93)

D'autres résultats supplémentaires sont attendus en situation hémorragique, pour prouver l'efficacité du médicament dans le contrôle des saignements.

IV.2.5. Mise sur le marché : développement en cours

En août 2016, après la parution des résultats partiels des études cliniques ANNEXA-4, le laboratoire Portola a sollicité l'approbation de la FDA. La demande n'a pas été acceptée, les autorités américaines ont demandé au laboratoire de fournir des données additionnelles concernant l'activité de l'antidote vis à vis des autres anticoagulants anti-facteur Xa (edoxaban et héparines). (94) (95)

En février 2018, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'EMA a adressé un avis positif concernant l'andexanet alfa, mais demande au laboratoire Portola de fournir plus de données avant le quatrième trimestre 2018. (96)

IV.2.6. Posologie et mode d'administration

D'après les différentes études cliniques, nous pouvons supposer que le dosage retenu sera l'administration d'une dose de charge de 400 à 800 mg suivie d'une perfusion intraveineuse de 480 à 960 mg sur 2 heures, selon l'anticoagulant et l'heure supposée de dernière prise. (93)

IV.2.7. Effets indésirables

L'andexanet alfa est bien toléré, il n'y a pas eu de développement d'anticorps anti facteur X ou Xa, ni d'anticorps neutralisant contre l'antidote (94). Aucune réaction locale grave n'a été relevée. Une hypersensibilité à la molécule est toujours possible, un cas d'urticaire a été rapporté dans l'étude ANNEXA-A&R. (87)

Durant les études de phases I et II, il n'y a pas eu d'évènement thrombotique suite à l'administration d'andexanet alfa (94). Durant l'étude de phase III ANNEXA-4, 18% des sujets ont présenté ce type d'évènement, mais cela renvoie au risque prothrombotique que présente ces patients, selon le laboratoire Portola (95). En effet ces patients en situation hémorragique ont dû arrêter leur traitement anticoagulant, et seulement 18 patients sur 47 ont repris leur traitement dans 30 jours de suivi. Donc andexanet alfa ne semble pas avoir d'effet prothrombotique. (93)

IV.3. Antidote universel : ciraparantag (Perosphere)

Ciraparantag (PER-977) est un troisième antidote, dit universel et à large spectre, en cours de développement par le laboratoire Perosphere. Son action s'étendrait à tous les anticoagulants ciblant les facteurs IIa et Xa, à savoir les AOD, le fondaparinux, et les héparines (HNF et HBPM). (85)

IV.3.1. Structure chimique

Ciraparantag, ou aripazine pour di-arginine piperazine, est une petite molécule synthétique de 512 Daltons (cf. figure 26). Elle comporte deux acides aminés L-arginine liés à un noyau pipérazine.

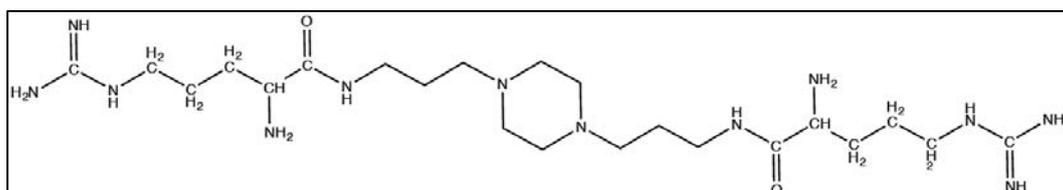


Figure 26 : Structure moléculaire du ciraparantag (97)

IV.3.2. Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action n'est pas clairement établi. Une modélisation assistée par ordinateur a permis d'identifier 8 sites de fixation par des liaisons non-covalentes sur les anticoagulants. Principalement, les liaisons intermoléculaires qui se créent sont de type hydrogène, grâce aux nombreux groupements azotés (NH et NH₂) que la structure comporte, et de type électrostatique. Ainsi, en fonction de l'anticoagulant, différentes liaisons se forment avec l'antidote et permettent de l'antagoniser (cf. figure 27). (98)

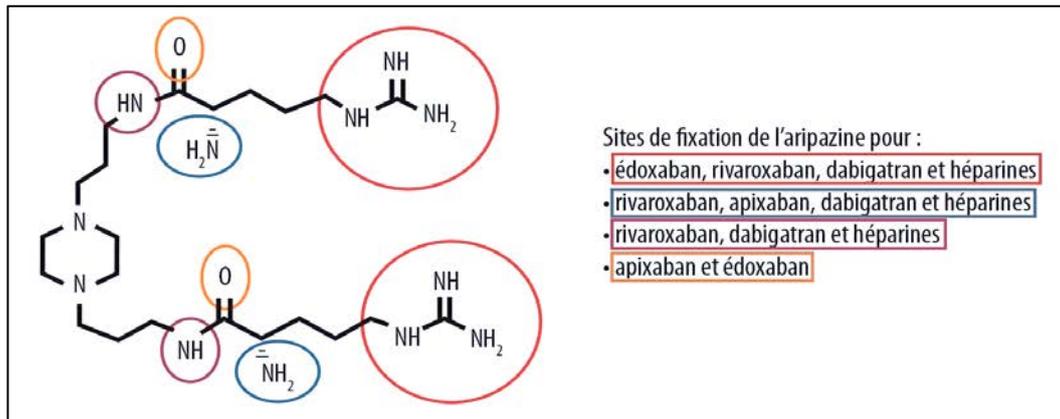


Figure 27 : Positions des sites de fixation des anticoagulants sur ciraparantag (98)

IV.3.3. Pharmacocinétique

Il y a très peu de données sur les paramètres pharmacocinétiques. La demi-vie retrouvée dans une première étude de phase I est d'environ 19 minutes (99).

IV.3.4. Développement

IV.3.4.1. Études précliniques

Des premiers tests ont été réalisés sur du sang humain *ex vivo* et ont montré que le ciraparantag était efficace dans la réversion des effets anticoagulants du rivaroxaban et de l'apixaban, et ceci est attesté par la mesure de l'activité anti-Xa (100). De même, des tests effectués sur un modèle murin ont montré l'efficacité de la molécule à réduire les saignements provoqués par edoxaban (101).

IV.3.4.2. Étude clinique de phase 1

Étude clinique avec edoxaban (97) :

Une première étude menée sur 80 volontaires sains âgés de 18 à 45 ans, en simple aveugle, évalue la sécurité, la tolérance et les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du ciraparantag. Différents dosages ont été testés, de 25 à 300 mg. Le test utilisé est le temps de coagulation sur sang total ou WBCT pour « *Whole Blood Clotting Time* », basé sur une technique de coagulation sans activateur ou anticoagulant. Le temps de coagulation est mesuré par inspection visuelle. Le critère principal est la modification en pourcentage de ce temps par rapport à la normale.

Les sujets reçoivent une dose de 60 mg d'edoxaban puis 3 heures après un bolus intraveineux de PER 977.

Il a été démontré que le ciraparantag est rapidement efficace, en 10 à 30 minutes, avec des dosages croissants de 100 à 300 mg en bolus IV. Le changement en pourcentage de la valeur normale du temps de coagulation tombe en dessous des 10% après ces 10 à 30 minutes post-injection. L'effet se maintient 24h après l'administration de la molécule (cf. figure 28) (97) (99).

Pour cette étude et avec un grand nombre d'individus inclus (N = 80), il semble étonnant que le WBCT soit utilisé pour mesurer l'activité anticoagulante. Il s'agit d'un test sur sang total assez grossier et sujet à une variabilité analytique. Il en existe en effet d'autres plus précis. De plus, à la lecture du graphique, il semble qu'il y ait un effet sur le placebo. Cela correspond à une variabilité analytique de la technique utilisée.

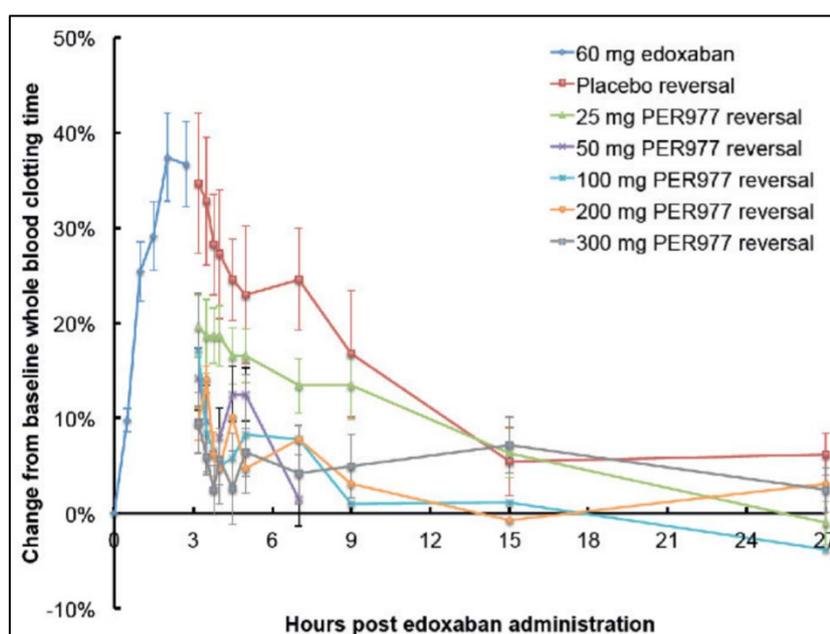


Figure 28 : Variation du temps de coagulation (%) selon le dosage de ciraparantag injecté en fonction du temps (97)

Cette étude est une première preuve de l'efficacité de ce nouvel antidote. L'effet induit par l'édoxaban, un allongement de presque 40% du temps de coagulation, est moindre en présence de ciraparantag. D'autres études sont nécessaires pour la poursuite du développement de ciraparantag.

Étude clinique avec énoxaparine (102) :

L'étude de l'effet du ciraparantag sur l'énoxaparine est un essai clinique de phase I/II, mené en simple aveugle, contrôlé par placebo. Il se compose de 4 cohortes de 10 volontaires sains, sur lesquels ont été testées des doses croissantes en ciraparantag de 100 à 300 mg. L'administration de la molécule se fait 4 heures après une injection de 1,5 mg/kg d'énoxaparine. La mesure du temps de coagulation du sang permet d'attester l'efficacité, si tel est le cas, de l'antidote.

Chez tous les sujets recevant une dose de ciraparantag, il a été observé une réduction de ce temps de coagulation *versus* placebo. Cet effet intervient rapidement après l'injection et persiste pendant 12 heures. Puis de 12 à 24 heures post-bolus, il n'y a plus de différence significative avec les résultats du groupe placebo (cf. figure 29).

Il est intéressant de noter que le ciraparantag semble plus efficace sur l'énoxaparine que sur l'édoxaban. Le changement en pourcentage de la valeur normale du temps de coagulation est bien inférieur à 10% pour l'énoxaparine, environ 5% après 8 heures (cf. figures 28 et 29). (102)

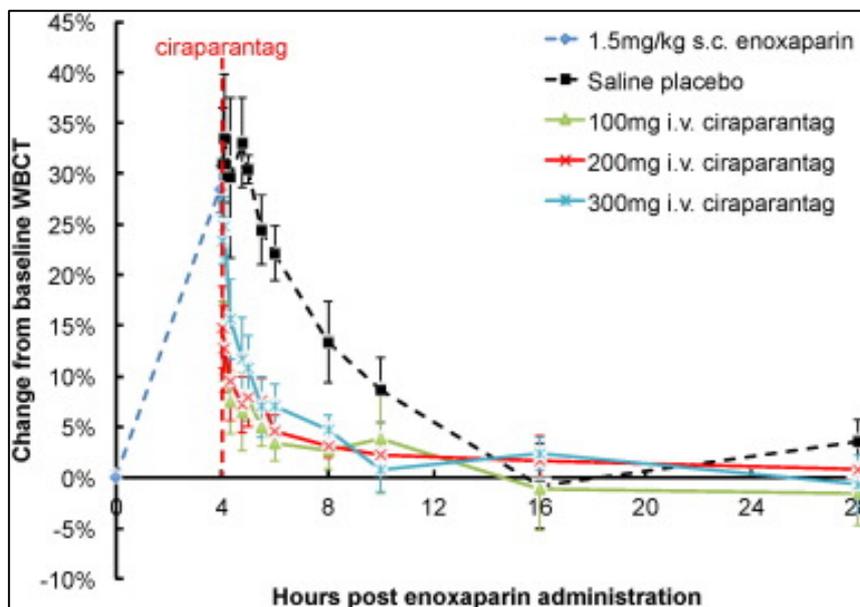


Figure 29 : Variation du temps de coagulation (%) selon la dose de ciraparantag injectée en fonction du temps (102)

Cette seconde étude montre que le ciraparantag peut aussi neutraliser les effets anticoagulants de l'énoxaparine, qui est une héparine de bas poids moléculaire (102). D'autres études sont nécessaires pour prouver son efficacité sur d'autres héparines.

IV.3.4.3. Études cliniques de phase 2

Les études de phase 2 sont en cours et aucun résultat n'a été publié à ce jour, hormis les résultats de l'étude sur l'énoxaparine qui fait office de phases 1 et 2. Voici un récapitulatif des différents essais en cours sur le ciraparantag (cf. tableau XVIII).

Tableau XVIII : Études cliniques en cours sur le ciraparantag

Anticoagulants	Étude (N° d'enregistrement)	Nombre de participants	Phase
<i>Héparine</i>	NCT02206087 (103)	60	1 et 2
<i>Edoxaban</i>	NCT02207257 (104)	65	2
<i>Apixaban</i>	NCT03288454 (105)	48	2
<i>Rivaroxaban</i>	NCT03172910 (106)	48	2
<i>Edoxaban</i>	n.d.	n.d.	3

Pour le moment, il n'y a aucune étude clinique portant sur le dabigatran, qui est un inhibiteur du facteur IIa. En théorie et d'après les études *in vitro*, le ciraparantag serait efficace sur le dabigatran mais seules des études cliniques pourront valider ces données.

En avril 2015, le laboratoire Perosphere a reçu l'autorisation de poursuivre le développement de sa molécule en phase 3 selon une procédure accélérée. Cet essai clinique va étudier l'action de l'antidote à large spectre sur l'edoxaban (107).

IV.3.5. Posologie et mode d'administration

Aux vues des résultats des deux premières études, la posologie serait de 100 à 300 mg IV bolus. Pour le moment, il n'y a pas d'effet rebond mis en évidence, donc un bolus unique serait suffisant. (98)

IV.3.6. Effets indésirables

Les études précliniques (101) et cliniques (edoxaban et énoxaparine) (99) (102) n'ont pas montré d'effet procoagulant du ciraparantag. Le produit a été bien toléré dans la majorité des cas avec des effets indésirables minimes et transitoires, comme l'apparition d'un flush au niveau du visage après l'injection mais résolutif en 24 heures. (102)

IV.4. Synthèse des différents antidotes

Les nouveaux agents de réversion offrent dès à présent de nouvelles perspectives de prise en charge des hémorragies et autres situations d'urgence des patients sous anticoagulants oraux directs.

Le tableau ci-dessous permet de faire un résumé de ces trois antidotes (cf. tableau XIX).

Tableau XIX : Agents de réversion des AOD (108,109)

Paramètres	Idarucizumab	Andexanet alfa	Ciraparantag
<i>Structure</i>	Fragment d'anticorps monoclonal	Facteur Xa recombinant	Molécule synthétique de faible poids moléculaire
<i>Anticoagulant ciblé</i>	Dabigatran	Inhibiteurs directs du facteur Xa	AOD et héparines
<i>Mécanisme d'action</i>	Fixation spécifique de forte affinité au dabigatran	Faux substrat, entre en compétition avec le Xa et neutralise les inhibiteurs du Xa	Liaisons intermoléculaires avec les anticoagulants
<i>Temps demi-vie</i>	47 minutes	1 heure	20 minutes
<i>Suivi de l'activité anticoagulante</i>	dTT, TCA, ECT	Activité anti-Xa	Temps de coagulation sur sang total (WBCT)
<i>Études cliniques phase I-II (n)</i>	Sujets sains adultes et âgés (283)	Sujets âgés (83)	Sujets sains (80)
<i>Étude clinique de phase III (n)</i>	Saignements non contrôlés, procédures urgentes ou chirurgies (n = 503)	Saignements majeurs (67) Enrôlement prévu : n > 100	N/D
<i>Statut réglementaire</i>	AMM obtenue	En attente d'évaluation par la FDA et l'EMA	Non soumis à évaluation
<i>Modalités d'administration</i>	Bolus ou perfusion de 2,5 g x 2	- Apixaban : bolus de 400 mg IV + perfusion de 480 mg/2h - Rivaroxaban : bolus de 800 mg IV + perfusion de 960 mg/2h	Edoxaban : bolus de 100 – 300 mg
<i>Conditions de conservation</i>	Entre +2 et +8°C	Entre +2 et +8°C	Température ambiante

V. INTERETS THERAPEUTIQUES DES ANTIDOTES

V.1. L'ère pré-antidotes

Les anticoagulants oraux directs représentaient un espoir de réduire l'iatrogénie engendrée par les antagonistes de la vitamine K. Malgré leurs nombreux avantages, telles que leur activité prédictible dose dépendante et la non-nécessité d'un suivi biologique, l'absence d'antidote en cas d'accident hémorragique constituait un frein majeur à leur prescription en première intention par les professionnels de santé. C'est d'ailleurs un des arguments mentionnés par la HAS pour justifier l'utilisation des AOD comme une alternative aux AVK. (110)

Face à un risque de saignement sans antidote sur le marché, il est intéressant de voir quels étaient les protocoles de prise en charge de patients sous AOD lors d'une chirurgie ou d'un accident hémorragique grave.

Cependant, il n'existait pas réellement de référentiels quant aux actions thérapeutiques à mener dans de telles situations et les recommandations que nous allons citer ne représentaient que des propositions de prise en charge et nécessitaient d'être évaluées au cas par cas.

V.1.1. Facteurs de risque de saignement chez les patients sous AOD

Les complications hémorragiques représentent les effets indésirables majoritaires des anticoagulants. De plus, au cours des essais cliniques comparant les AVK et les AOD, aucune diminution de l'incidence des hémorragies spontanées n'a été démontrée. Le risque hémorragique aux posologies usuelles doit donc être considéré comme significatif. (Cf. partie III)

En outre, certaines situations physiologiques ou pathologiques peuvent être à l'origine d'un accroissement du risque de saignement.

Par exemple, une insuffisance rénale engendre une diminution de l'élimination de l'AOD et donc une augmentation de sa concentration sanguine. Il en est de même en cas d'utilisation concomitante avec un médicament augmentant les taux plasmatiques de l'anticoagulant et donc le risque hémorragique.

L'utilisation d'un AOD est également risquée si le patient est atteint d'une pathologie favorisant la survenue d'hémorragies ou si le patient est âgé, en effet, les déséquilibres et chutes sont fréquents dans cette population. (111–114)

V.1.2. Actions préventives vis-à-vis du risque hémorragique

Pour chaque patient, il est nécessaire d'évaluer soigneusement l'intérêt de la prescription d'un anticoagulant. Des précautions d'emploi doivent être respectées en cas de risque de saignement ou de situation à risque de surdosage en médicament.

En l'absence de contrôle biologique de routine de l'activité anticoagulante des AOD, le principe préventif de base est la surveillance de la survenue de signes cliniques hémorragiques ou d'un changement d'état physiopathologique du patient comme l'apparition d'une insuffisance rénale. En effet, l'ANSM a inscrit les AOD dans la liste des médicaments « nécessitant une surveillance renforcée ».

- Avant de débiter le traitement : évaluation des fonctions rénale et hépatique, dosage de l'hémoglobine ;
- En cas d'événement intercurrent susceptible de modifier l'état physiopathologique du patient : évaluation des fonctions rénale et hépatique, dosage de l'hémoglobine à la recherche d'une anémie et donc d'un saignement ;
- Si patient de plus de 75 ans, ou de moins de 60 kg ou avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min/1,73m² : évaluation de la fonction rénale au moins une fois par an.

La place de l'éducation thérapeutique des patients sous AOD est également prépondérante dans la prévention du mésusage de ces médicaments et donc de l'iatrogénie médicamenteuse. (111–114)

V.1.3. Protocoles de prise en charge des hémorragies graves

Le risque hémorragique constitue l'effet indésirable majeur commun à tous les anticoagulants oraux directs. Lorsqu'il n'existait aucun antidote à ces médicaments, quels étaient les protocoles de prise en charge des patients sous AOD lors d'accidents hémorragiques ?

Selon la HAS, lors d'un surdosage sous anticoagulant non AVK, et en l'absence de saignement, une simple surveillance du patient pendant quelques heures est suffisante du fait de la courte demi-vie de ces médicaments (entre 10 et 15 heures).

Il est également possible de mettre en œuvre des tests de coagulation pour déterminer le risque hémorragique. Si le TQ et le TCA sont sensibles aux AOD, leur allongement n'est en revanche pas corrélé à la concentration plasmatique en anticoagulant. Leur utilité est donc uniquement d'exclure un risque hémorragique s'ils sont normaux.

Des tests conçus pour mesurer quantitativement le niveau d'exposition aux AOD, permettent d'obtenir des concentrations en anticoagulant exprimées en nano grammes par millilitre de plasma. Cependant, ces tests ne sont pas encore réalisés dans tous les laboratoires.

L'hémostase se normalise en 12 à 24h pour les trois molécules, excepté en cas d'insuffisance rénale, l'élimination du dabigatran est d'autant plus longue que la fonction rénale est altérée.

En cas d'anticoagulation excessive, l'arrêt du traitement par AOD peut s'avérer nécessaire et est obligatoire s'il y a une complication hémorragique.

En cas de saignement sous anticoagulant oral direct, en l'absence d'un antidote spécifique, certains médicaments non spécifiques peuvent permettre de contrecarrer l'activité anticoagulante des AOD. La prise en charge devra être définie au cas par cas selon la sévérité et la localisation de l'hémorragie. (111–114)

V.1.3.1. Traitements symptomatiques

Après la recherche de l'origine du saignement, des mesures hémostatiques locales peuvent être mises en place telles qu'une compression mécanique ou une hémostase locale ou chirurgicale. En cas de saignement important, des transfusions globulaires voire un remplissage vasculaire peuvent s'avérer nécessaires pour corriger les perturbations hémodynamiques engendrées par la perte de sang. (115)

V.1.3.2. Traitements pharmacocinétiques

Charbon activé :

Si la dernière prise est récente (moins d'une heure), l'administration de charbon activé est possible (entre 30 et 50 g chez l'adulte) afin de limiter l'absorption digestive de l'AOD par adsorption sur le charbon et donc élimination dans les fèces sans passage systémique du médicament. (116)

Il pourrait même y avoir un effet prolongé ; en effet, une étude effectuée chez des volontaires sains démontre que la prise de charbon, même 6h post ingestion, permet encore de diminuer les concentrations en apixaban. (117)

Hémodialyse :

Pour le dabigatran, majoritairement éliminé par voie rénale, le maintien de la diurèse est essentiel et une hémodialyse est envisageable. Pour un débit de 200 à 400 mL/min, elle permet une diminution de 50 à 70% en 4 heures des taux plasmatiques en dabigatran. (118) Cependant, il est fréquent d'observer un rebond post-dialyse de la concentration sanguine en dabigatran. L'hémodialyse n'est pas un traitement adapté aux surdosages en apixaban et en rivaroxaban qui sont des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. (116)

V.1.3.3. Traitements pharmacodynamiques

En cas d'hémorragie liée aux AOD, l'administration d'agents hémostatiques est possible (cf. tableau XX), cependant, contrairement aux AVK, ils ne doivent pas être utilisés en prophylaxie. (117)

Facteur VIIa humain recombinant (rh-FVIIa), Novoseven® :

A ce jour, aucune étude sur l'utilisation du facteur VIIa dans la réversion des effets anticoagulants des AOD n'a été réalisée sur l'homme. Nous ne savons donc pas si ce traitement serait efficace, cependant, il semble que les résultats dans les modèles expérimentaux soient peu concluants. Outre ces observations, cet agent relativement coûteux n'est pas recommandé en première intention dans le traitement des hémorragies sous AOD. (116)

Concentrés de facteurs de coagulation activés ou non activés : CCPa (FEIBA®), CCP

Les résultats expérimentaux sont en faveur de l'utilisation de ces médicaments pour réverser l'effet anticoagulant des AOD, cependant il existe très peu de données sur leur utilisation en pratique clinique et sur le risque de rebond thromboembolique post administration.

L'administration de CCP, activé ou non, est recommandée en première intention dans le traitement d'une hémorragie sévère sous AOD selon le groupe d'experts du GIHP. (119)

Suite à l'administration d'un concentré de complexe prothrombinique, il est important de surveiller l'apparition de thromboses, ce médicament étant associé à un risque thrombotique non négligeable. (116)

Antifibrinolytique : Acide tranexamique

Il n'existe que très peu de données sur l'utilisation de l'acide tranexamique dans la prise en charge des hémorragies sous AOD.

En situation d'urgence hémorragique, il est nécessaire d'utiliser les médicaments pro-coagulants non spécifiques aux AOD avec précaution et d'adapter ces traitements en fonction de la situation. En effet, leur utilisation dans cette indication est hors AMM et les conditions dans lesquelles ils doivent être administrés (posologie, rythme d'administration, ...) ne sont donc pas précisément connues. Pour ces raisons, ils ne doivent être utilisés qu'en dernier recours en cas d'hémorragie non contrôlée par les moyens usuels et ils ne doivent pas être utilisés comme moyens de prévention des hémorragies sous AOD.

Tableau XX : Synthèse des possibles traitements de réversion des AOD (116)

Traitements disponibles	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<i>Charbon activé</i>	Oui	Oui	Oui
<i>Hémodialyse</i>	Oui	Non	Non
<i>Plasma frais congelé</i>	Non	Non	Non
<i>Facteur VIIa humain recombinant</i>	Pas clair	Pas clair	Pas clair
<i>CCP(a)</i>	Possible	Possible	Possible

V.1.3.4. Conduite pratique

Dans la publication de mars 2013 parue dans les Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, le GIHP ne présente que des propositions d'actions thérapeutiques applicables au dabigatran (Pradaxa®) et au rivaroxaban (Xarelto®), les données concernant l'apixaban et l'edoxaban étant encore trop peu nombreuses.

Selon la HAS, une hémorragie grave est définie comme telle si elle présente un des critères suivants (120) :

- Saignement abondant avec retentissement hémodynamique ;
- Localisation pouvant engager un pronostic vital ou fonctionnel ;
- Saignement non contrôlé par des moyens usuels ;
- Nécessité d'une hospitalisation pour réaliser une transfusion ou un geste hémostatique.

Le GIHP propose ici de distinguer deux types d'hémorragies graves (cf. figure 30) (121) :

- Les hémorragies intracérébrales ou touchant un organe critique tel que les yeux et qui nécessitent une neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant des AOD. Pour cela, une administration est recommandée avec soit du FEIBA® 30 à 50 UI/kg, soit du CCP à 50 UI/kg renouvelable après 8 heures si nécessaire ;
- Pour les autres hémorragies graves, trois situations sont à distinguer en fonction de la concentration en médicament :
 - o Dans tous les cas, si un geste hémostatique peut être pratiqué d'emblée, il doit être privilégié quelle que soit la concentration en médicament ;
 - o ≤ 30 ng/mL : non nécessité d'administrer un agent hémostatique ;
 - o ≥ 30 ng/mL + aucun geste hémostatique réalisable : administration de FEIBA® 30 à 50 U/kg, ou de CCP de 25 à 50 U/kg renouvelable une fois.

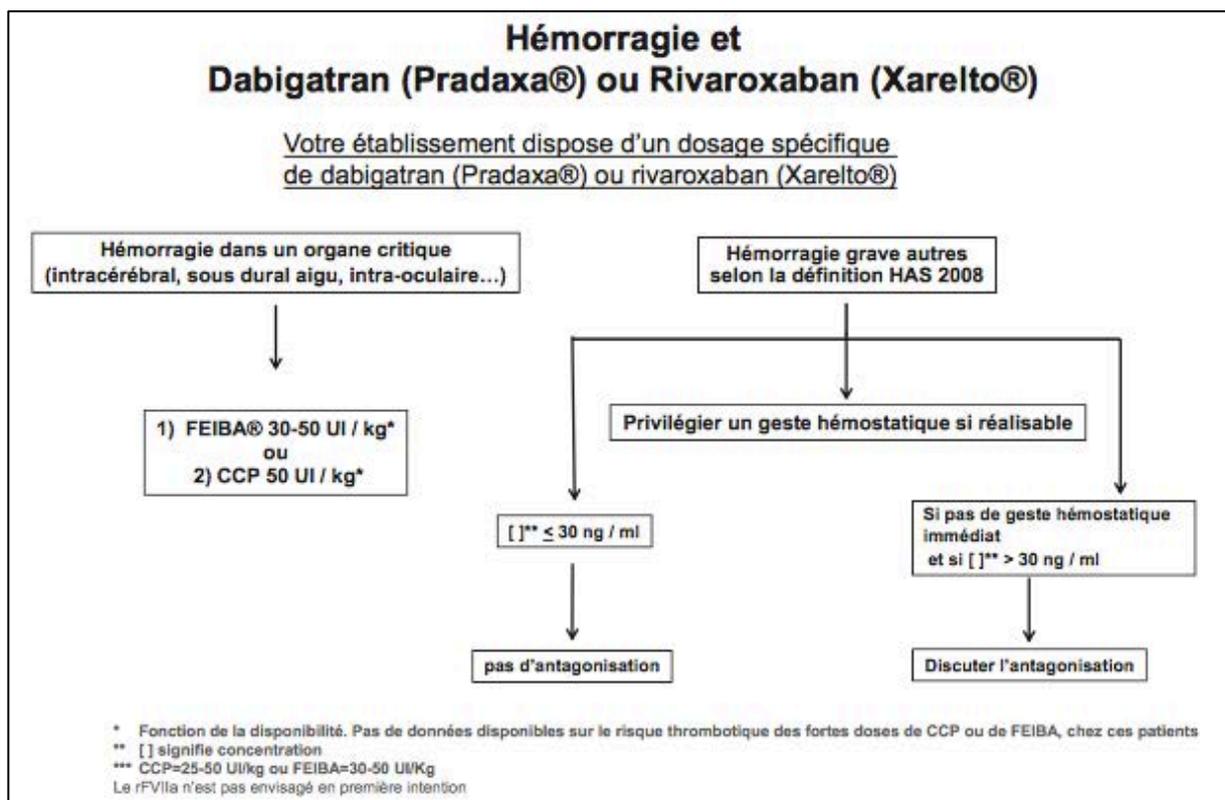


Figure 30 : Prise en charge d'une hémorragie grave chez un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban selon la concentration en médicament (121)

Si le dosage de l'anticoagulant n'est pas possible, le raisonnement peut s'appuyer sur le TCA et le TP en conservant à l'esprit le haut niveau d'incertitude quant à leur interprétation. Les hémorragies dans un organe critique conservent le même protocole que précédemment.

Pour les hémorragies graves, il convient de réaliser un geste hémostatique dans la mesure du possible, ensuite deux cas de figures se présentent (cf. figure 31) :

- Si le ratio TCA $\leq 1,2$ et si le ratio TQ $\leq 1,2$ (TP $\geq 70 - 80\%$), l'antagonisation n'est pas nécessaire ;
- Si le geste n'est pas réalisé immédiatement et si le ratio TCA $> 1,2$ de manière isolée ou si le ratio TQ $> 1,2$ (TP $< 70 - 80\%$), dans ce cas-là une antagonisation est à envisager.

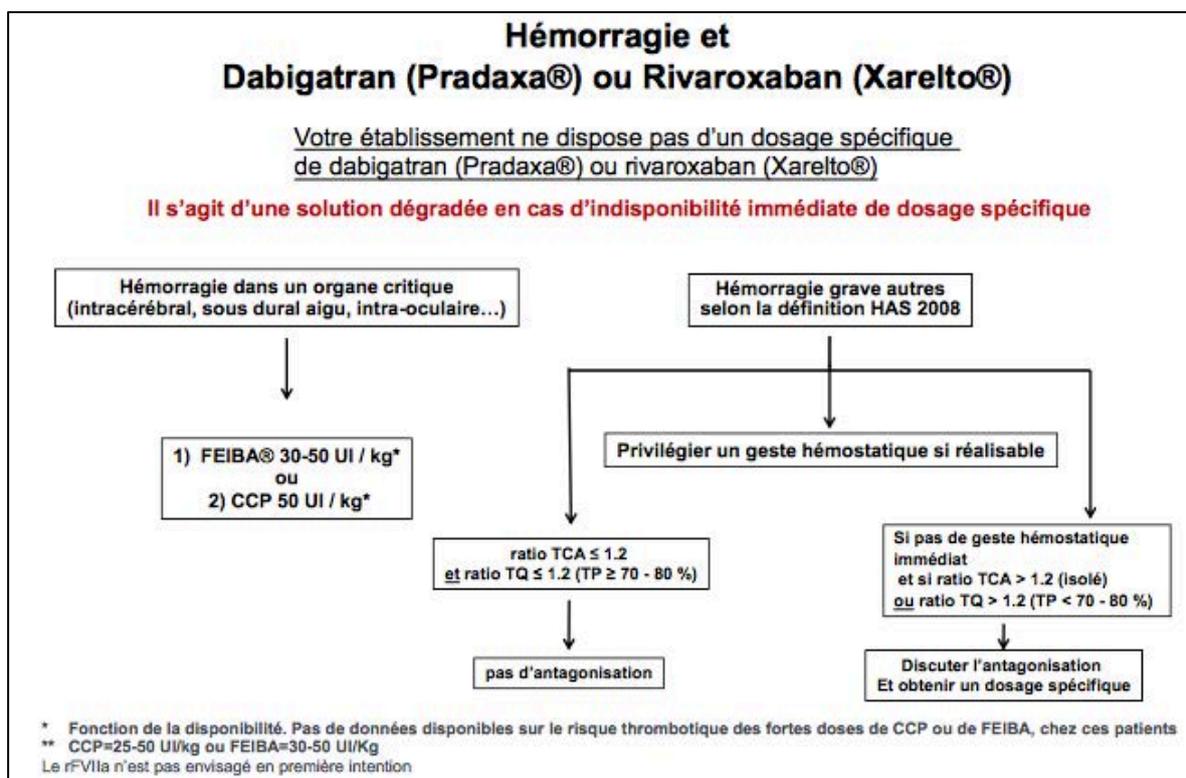


Figure 31 : Prise en charge d'une hémorragie grave chez un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban en cas d'absence de concentration en médicament (121)

V.1.4. Prise en charge des patients sous AOD en cas de chirurgie ou de geste interventionnel

Un certain nombre de patients sous anticoagulant oral direct vont être exposés à des situations critiques telle que la nécessité de subir une intervention chirurgicale, programmée ou urgente. Comme tous les traitements jouant sur la coagulation, il est nécessaire de respecter la balance bénéfique/risque et l'équilibre entre le risque hémorragique lié à la procédure et le risque thrombotique engendré par l'arrêt ou la réversion de l'anticoagulant.

Lors d'une chirurgie ou d'un acte invasif, il est nécessaire de suivre des protocoles pour les patients sous AOD afin de limiter le risque hémorragique lors de l'intervention. Cependant, les démarches thérapeutiques à effectuer dans ces situations ne sont pas clairement définies.

V.1.4.1. Évaluation du risque hémorragique (122)

L'évaluation du risque hémorragique nécessite de prendre en compte l'état physiopathologique du patient ainsi que l'acte chirurgical à réaliser.

- Concernant le patient, le risque de saignement dépend de ses antécédents, de l'existence ou non d'une coagulopathie ou de la prise d'autre(s) médicament(s) interférant avec la cascade de la coagulation et/ou l'hémostase ;
- Une procédure est dite à faible risque hémorragique dès lors qu'elle induit des saignements de faible intensité qui sont facilement contrôlés et peu fréquents. En exemple, nous pouvons citer la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, certains actes de rhumatologie, de chirurgie bucco-dentaire et d'endoscopie digestive. Les procédures invasives ne répondant pas à ces critères sont donc classées dans les interventions à risque hémorragique modéré ou élevé.

V.1.4.2. Évaluation du risque thrombotique (117)

Les Recommandations de Pratique Clinique identifient deux types de risque thrombotique chez les patients sous anticoagulant : élevé ou modéré. Elles évaluent le risque d'une interruption du traitement par AOD lors de la chirurgie et la nécessité, ou non, d'un relais par un autre anticoagulant plus connu et plus aisément antagonisable.

- Risque thromboembolique élevé :
 - Chez les patients avec une fibrillation atriale en cas d'antécédent d'accident ischémique cérébral ou d'embolie systémique ;
 - Chez les patients atteints d'une maladie thromboembolique veineuse en cas d'accident (embolie pulmonaire et/ou thrombose veineuse profonde) de moins de trois mois ou si la pathologie est récidivante (au moins deux épisodes dont un sans facteur déclenchant).
- Risque thromboembolique modéré dans les autres cas.

V.1.4.3. Intervention programmée (119)

Étant donné l'importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle et l'ignorance de la concentration sanguine minimale en deçà de laquelle le risque hémorragique chirurgical n'est pas augmenté, il est convenu de réaliser une fenêtre thérapeutique ainsi (cf. figures 32 et 33) :

- Si le risque hémorragique lié à l'intervention est faible : l'AOD doit être arrêté 24 heures avant le geste et repris 24 heures après ; le patient ne doit donc pas prendre son traitement anticoagulant la veille au soir ni le matin de la chirurgie quel que soit le schéma thérapeutique ; (123)

- En cas de risque hémorragique modéré ou élevé, il est préconisé de stopper la prise de l'anticoagulant cinq jours avant l'acte chirurgical et le délai de reprise est adapté selon le patient et la nature de l'intervention.

Pour le dabigatran, dont l'élimination rénale est majoritaire, ces délais doivent être allongés proportionnellement au degré de l'insuffisance rénale et peuvent aller jusqu'à 96 heures. (124)

La reprise de l'anticoagulation est possible dès que l'hémostase le permet, en général entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure post opératoire sans chevauchement avec l'héparine si cette dernière a été prescrite en prophylaxie.

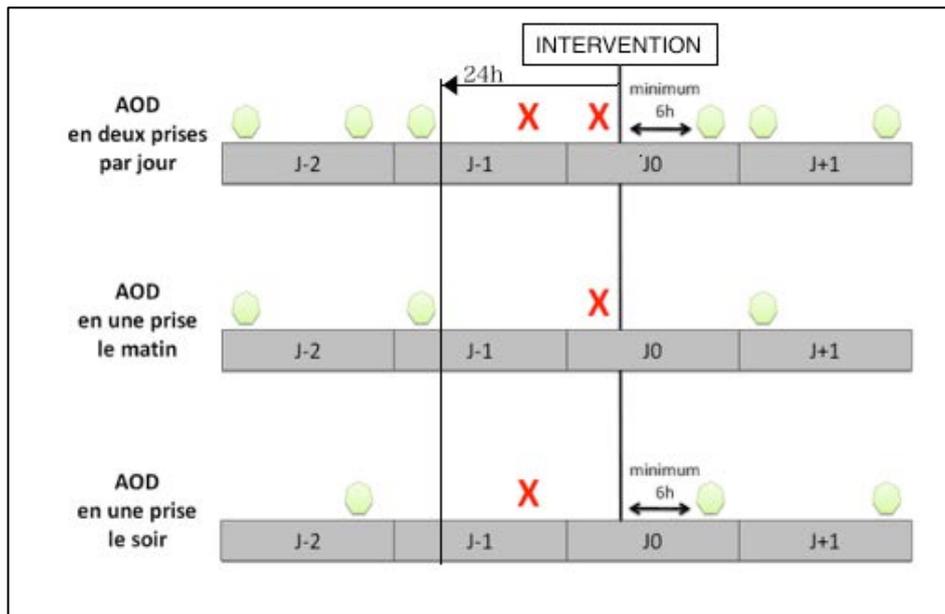


Figure 32 : Modalités d'interruption de l'AOD lors de gestes invasifs à faible risque hémorragique (123)

		Risque hémorragique faible		Risque hémorragique élevé	
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/mn	Dernière prise à J-3	
		dabigatran	Cockcroft ≥ 50 ml/mn	Dernière prise à J-4	
			Cockcroft 30-49 ml/mn	Dernière prise à J-5	
Pas de relai Pas de dosage					
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée			
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)			

Figure 33 : Gestion périopératoire des AOD en fonction du risque hémorragique (123)

L'administration d'héparine pendant la période d'interruption de l'AOD a pour but de minimiser le risque thrombotique associé à l'arrêt de l'anticoagulant. Ce relai périopératoire doit néanmoins être mis en balance avec le risque hémorragique qu'il engendre. Une étude a permis de conclure que le relai par héparine ne diminuait pas la survenue de complications thrombotiques mais augmentait la proportion d'hémorragies majeures. Dans de rares situations à très haut risque thrombotique, un relai héparinique peut être discuté dans le cadre d'une prise en charge multi disciplinaire. (117) (125)

V.1.4.4. Intervention d'urgence

Il est nécessaire de recueillir l'information concernant la molécule utilisée, la posologie et l'heure de la dernière prise ainsi que le type de chirurgie, si elle est à risque hémorragique, elle doit être retardée au maximum.

Il est également nécessaire de recueillir l'âge, le poids et la clairance de la créatinine du patient.

Dosage spécifique réalisable (cf. figures 34 et 35) :

La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation propose de mesurer la concentration plasmatique du médicament. En cas de taux inférieurs ou égaux à 30 ng/mL pour le dabigatran et le rivaroxaban, il est envisageable de réaliser une chirurgie à risque hémorragique élevé. Cette valeur seuil, définie de manière empirique comme le seuil de sécurité hémostatique, serait compatible avec un acte chirurgical réalisable sans accroissement du risque hémorragique.

Au-delà, il est convenu de retarder l'intervention autant que possible en surveillant l'évolution des concentrations plasmatiques en médicament. La fonction rénale, évaluée via la mesure de la clairance de la créatinine est également un facteur qui allongera d'autant plus le délai si elle est détériorée. (117)

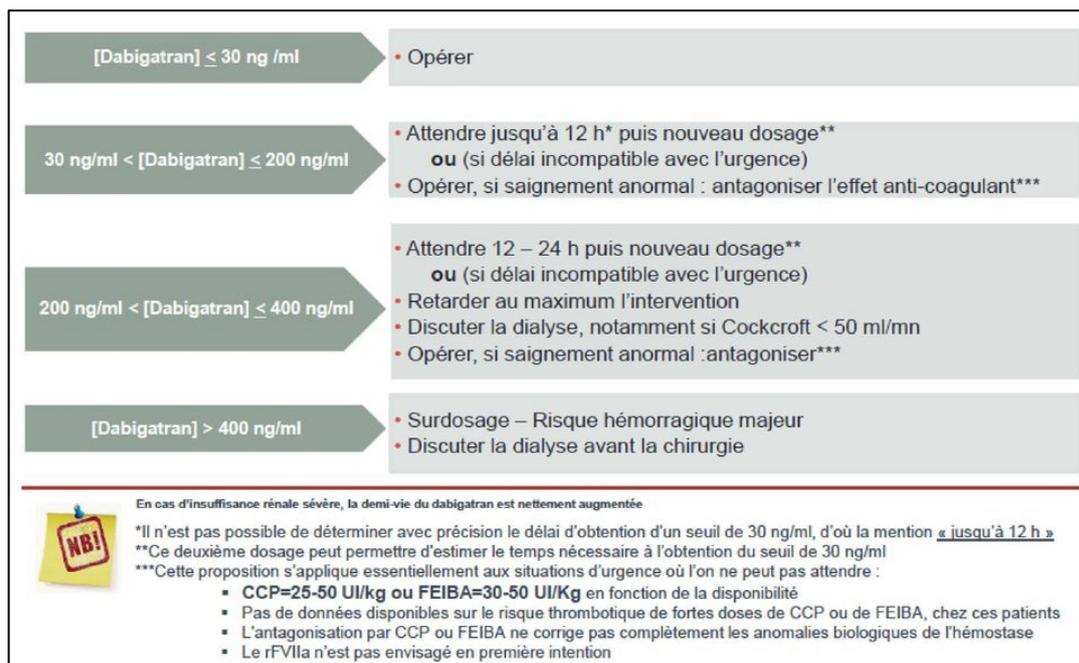


Figure 34 : Conduite à tenir en cas de besoin urgent de chirurgie avec dosage spécifique pour le dabigatran, GIHP 2013 (126)

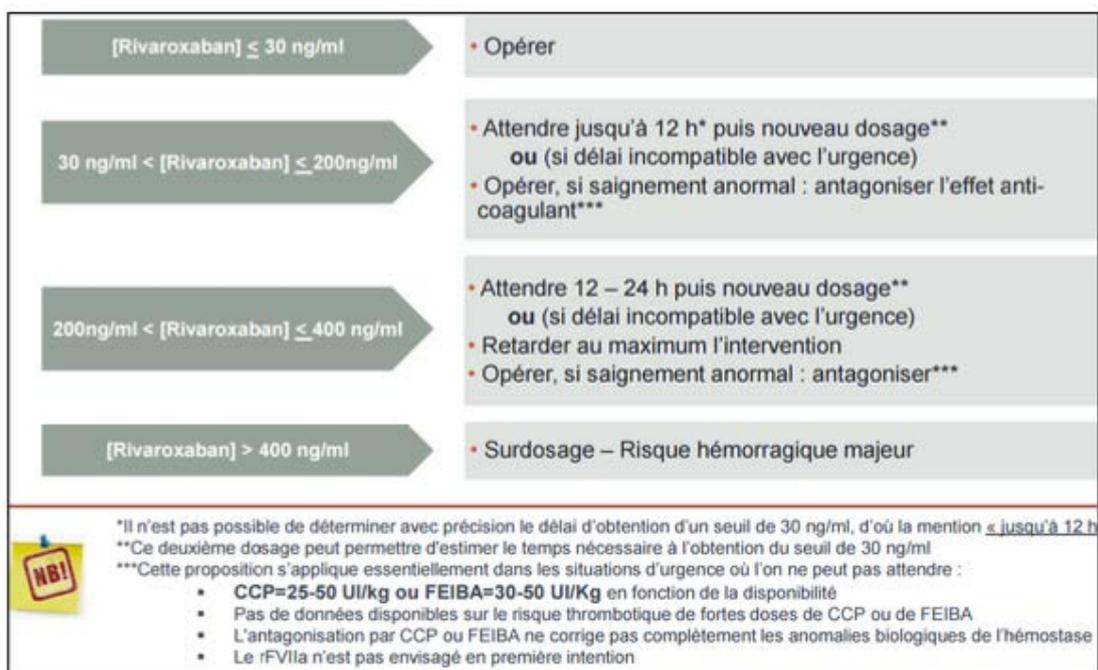


Figure 35 : Conduite à tenir en cas de besoin urgent de chirurgie avec dosage spécifique pour le rivaroxaban, GIHP 2013 (126)

Dosage spécifique non réalisable :

Si le dosage spécifique n'est pas réalisable dans l'établissement concerné, le GIHP recommande d'effectuer des tests classiques d'hémostase tels que le TQ/TP et le TCA. Dans ce contexte, ces tests usuels permettent seulement d'affirmer ou non la présence d'AOD (cf. figures 36 et 37).

- Un TP et un TCA normaux (ratio ≤ 1,2) indiquent que la concentration en dabigatran ou en rivaroxaban est basse et donc que la chirurgie est réalisable ;
- Si le TCA est compris entre 1,2 et 1,5 et le TQ > 1,2, il est recommandé d'attendre jusqu'à 12 heures ou bien d'opérer en fonction de l'urgence et d'antagoniser si le saignement est anormal ;
- Si le TCA > 1,5, il faut attendre entre 12 et 24 heures pour l'opération, refaire les TCA et TP et opérer si la chirurgie est urgente.

Cependant, le TP et le TCA ne sont que très peu modifiés par la prise d'apixaban et ne sont donc pas utilisables en cas de traitement avec cette molécule. Par ailleurs, ces deux temps peuvent être allongés lors de troubles de la coagulation associés à certaines pathologies fréquemment retrouvées lors de situations d'urgence (sepsis, hémorragie ...) alors que l'AOD a totalement été éliminé de l'organisme.

La mesure de l'activité anti-Xa ainsi que le temps de thrombine peuvent également permettre d'évaluer la présence ou l'absence des AOD anti-Xa et anti-IIa respectivement. Ainsi, si l'activité anti-Xa est inférieure à 0,15 U/mL, nous pouvons conclure que la concentration en rivaroxaban ou en apixaban est presque nulle. De la même manière, un temps de thrombine identique au temps témoin indique que la concentration en dabigatran est proche de 0.

Lorsqu'il est impossible de repousser l'intervention et que le seuil de sécurité hémostatique n'est pas atteint, l'opération aura lieu sans administration préventive de médicaments procoagulants. Le recours à ces médicaments n'aura lieu qu'en cas d'apparition d'un saignement per ou post opératoire. (117)

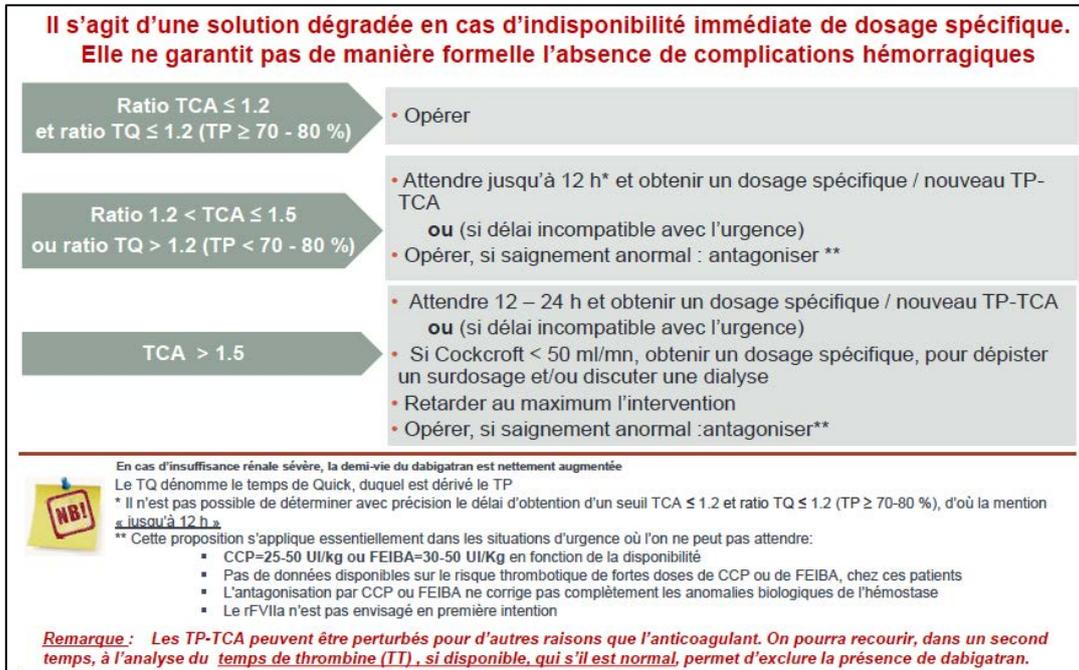


Figure 36 : Conduite à tenir en cas de besoin urgent de chirurgie sans dosage spécifique pour le dabigatran, GIHP 2013 (126)

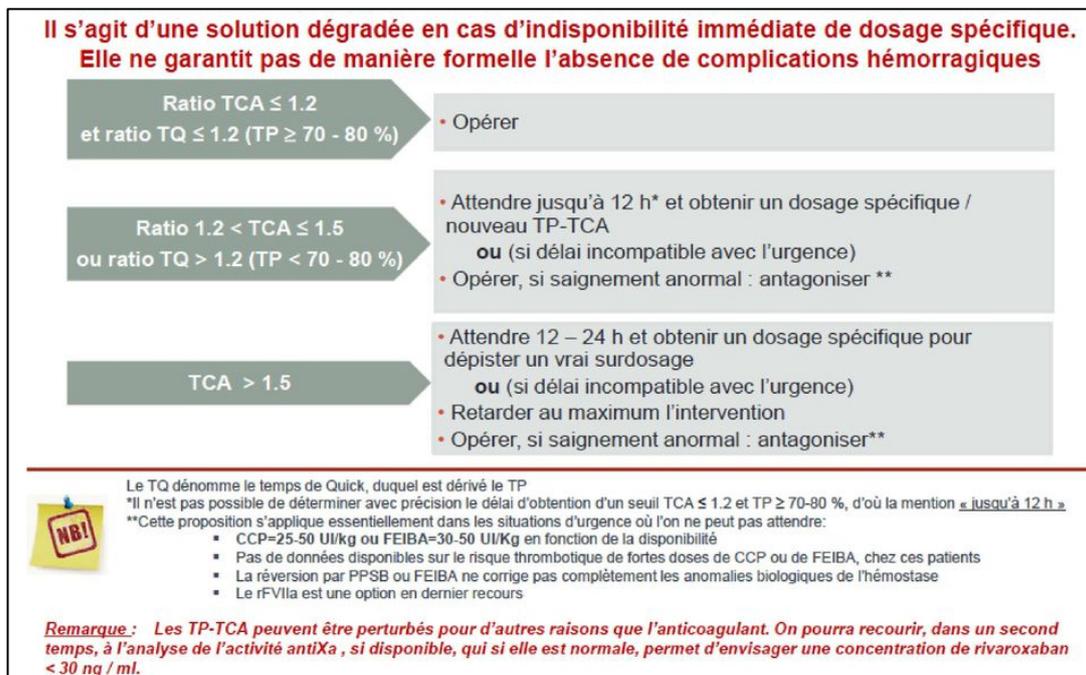


Figure 37 : Conduite à tenir en cas de besoin urgent de chirurgie sans dosage spécifique pour le rivaroxaban, GIHP 2013 (126)

V.1.4.5. Efficacité mal établie des agents hémostatiques

Analyse de 11 études animales et de 2 études sur volontaires sains (127) :

Un groupe de chercheurs canadiens et chinois a publié en 2014 une analyse résumant différentes études animales et humaines concernant l'efficacité de certains agents hémostatiques non spécifiques dans la réversion des AOD, à savoir le facteur VIIa recombinant, le CCP et le CCP activé. Il existe une grande variation des résultats entre les études animales, expliquée entre autres par la variabilité inter-espèces. De plus, il est difficile d'établir des recommandations aux vues du faible nombre d'études sur volontaires sains.

Revue de littérature (128) :

Tornkvist et al., dans une revue de littérature parue en décembre 2017, ont listé l'ensemble des études sur les agents de réversion des anticoagulants, AVK et AOD. Dans leur conclusion, ils précisait que les agents hémostatiques type CCP ou rFVIIa étaient prometteurs mais qu'il manquait des études cliniques pour établir clairement leur efficacité. Les preuves apportées par les tests en laboratoires ne sont quant à elles pas cohérentes. (128)

V.2. L'ère des antidotes : dans quels contextes sont indiqués les antidotes ?

Les antidotes ont été développés pour permettre la prise en charge en urgence de patients prenant des molécules anticoagulantes dont il est difficile de prédire le potentiel hémorragique. Nous avons vu précédemment qu'il y a peu de protocoles clairement établis pour la prise en charge d'hémorragie ou d'acte chirurgical sous AOD, et que l'utilisation d'agent hémostatique est hasardeuse.

L'arrivée de ces antidotes permettra de sécuriser le traitement anticoagulant et de traiter toute hémorragie survenant sous AOD.

A l'heure actuelle, un des trois antidotes est disponible sur le marché, l'idarucizumab, il est donc le seul à pouvoir bénéficier de protocoles d'utilisation établis au sein d'établissements hospitaliers.

V.2.1. Protocoles de réversion rapide des effets anticoagulants du dabigatran et fiche de bon usage

V.2.1.1. Le Groupe d'Intérêts en Hémostase Périopératoire

Les nouvelles recommandations du GIHP pour la prise en charge urgente d'un patient sous dabigatran ont été publiées en septembre 2016 (129). Les auteurs précisent qu'en dépit d'un faible niveau de preuve d'efficacité de l'antidote du dabigatran apporté par les résultats

intermédiaires de l'essai clinique de phase III, son utilisation doit être préconisée dans les situations urgentes.

Selon les recommandations émanant de la HAS et du GEHT parues en 2008 sur les accidents sous AVK, une hémorragie grave est définie comme telle (122) :

« Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- Nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne et intraspinale, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave. »

Gestion des hémorragies sous dabigatran (cf. figure 38) :

- Hémorragie ayant lieu dans un organe critique ou bien choc hémorragique :
L'utilisation de l'antidote spécifique est recommandée, mais s'il n'est pas disponible dans l'établissement, les CCP ou FEIBA® peuvent être utilisés. En complément, les gestes hémostatiques (chirurgie, compression, embolisation) doivent aussi être réalisés ;
- Autre hémorragie grave :
 - Les gestes hémostatiques doivent être entrepris pour contrôler les saignements, comme la chirurgie ou l'embolisation. L'utilisation d'idarucizumab ou de CCP/FEIBA® n'est pas préconisée pour cette situation, et ce quelle que soit la concentration en dabigatran. Par la suite, si le geste a été efficace, il convient de poursuivre la prise en charge avec des mesures non spécifiques (remplissage, culots globulaires).
 - En revanche, si le geste ne peut pas être réalisé ou s'il n'est pas efficace (persistance du saignement), il faut envisager l'administration d'antidote ou de CCP/FEIBA® dans les deux cas suivants :
 - Si la concentration en dabigatran est supérieure à 50 ng/mL ;
 - Si la concentration en dabigatran est inconnue et que le délai de dernière prise (DDP) est inférieur à 24 heures ou si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min/1,73m².
- Pour les hémorragies non graves, il est possible de traiter uniquement de façon symptomatique. Il est recommandé de rechercher une éventuelle contre-indication au dabigatran ($Cl_{CR} \leq 30$ mL/min/1,73m², interactions avec des médicaments) chez le patient et de discuter le besoin de sauter une prise ou de réévaluer le traitement.

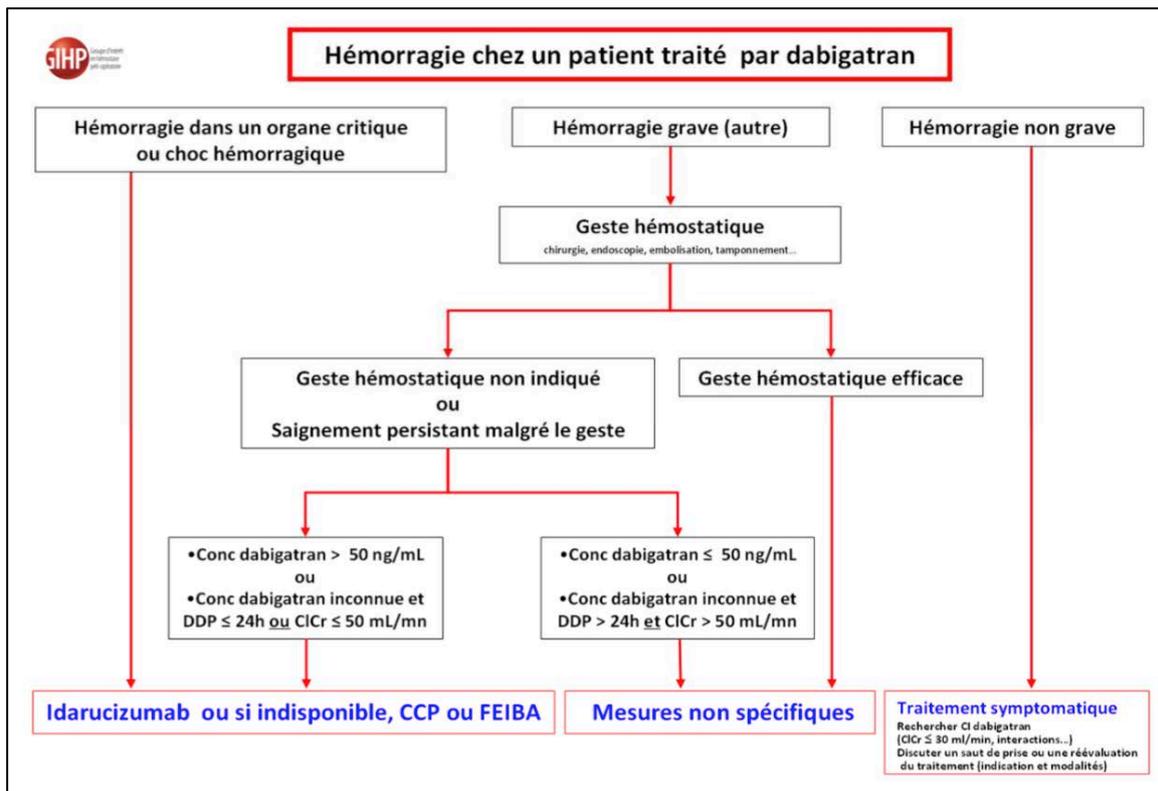


Figure 38 : Protocole de prise en charge d'un patient présentant une hémorragie sous dabigatran (GIHP) (129)

Geste invasif urgent sous dabigatran (cf. figure 39) :

En situation urgente, la réalisation de gestes invasifs tels qu'une biopsie, une endoscopie ou un geste thérapeutique engendre une effraction vasculaire. Il en résulte plusieurs types de situations hémorragiques (figure 39) :

- Si le risque hémorragique est très élevé (hémostase incontrôlable) avec une concentration en dabigatran supérieure à 30 ng/mL ou inconnue, deux cas de figure se présentent, en fonction de l'urgence du geste :
 - o Soit la prise en charge ne peut pas être retardée (≤ 8 heures), l'utilisation préalable d'idarucizumab ou bien si indisponible de CCP/FEIBA® est préconisée, puis le geste est à réaliser ;
 - o Ou bien la prise en charge peut être retardée (> 8 heures), l'administration d'un agent de réversion peut être discutée seulement si un saignement per ou postopératoire attribuable au dabigatran survient, puis le geste est à effectuer.
- Si le risque hémorragique est élevé (hémostase contrôlable en tout temps) et si la concentration en dabigatran est inférieure à 50 ng/mL ou si elle est inconnue et que le délai de dernière prise est inférieur à 24 heures ou si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min/1,73m² :
 - o Soit la prise en charge ne peut pas être retardée (≤ 8 heures), le geste doit être réalisé et si un saignement per ou postopératoire attribuable au dabigatran

- survient, utiliser un agent de réversion (idarucizumab ou si indisponible CCP/FEIBA®) ;
- Ou bien la prise en charge peut être retardée (> 8 heures), l'administration d'un agent de réversion peut être discutée seulement si un saignement per ou postopératoire attribuable au dabigatran survient après avoir réalisé le geste.
 - Dans les autres cas de figures, le geste doit être effectué :
 - Si le risque hémorragique est faible ;
 - Si la concentration en dabigatran est inférieure à 50 ng/mL et si le risque hémorragique est élevé ;
 - Si la concentration en dabigatran est inférieure à 30 ng/mL et si le risque est très élevé.

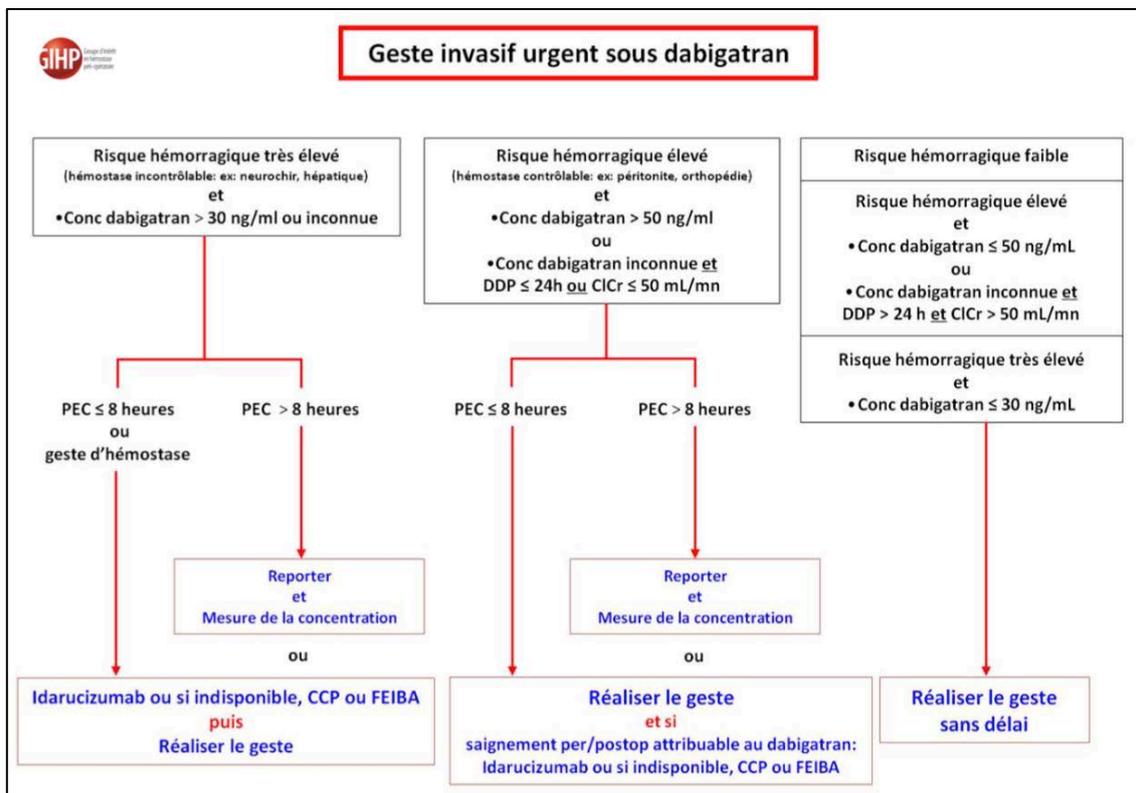


Figure 39 : Protocole de prise en charge d'un geste invasif urgent sous dabigatran (GIHP) (129)

Anesthésie, analgésie et intervention chirurgicale urgente sous dabigatran (cf. figure 40) :

La réalisation de technique anesthésique, analgésique ou d'une intervention chirurgicale chez un patient traité sous dabigatran l'expose à un risque hémorragique. Selon le type de geste à effectuer, un protocole rédigé par le GIHP a été mis en place :

- Si une anesthésie loco-régionale (bloc nerveux superficiel ou périphérique) est à prévoir, le risque hémorragique est considéré comme faible :

- La concentration en dabigatran est supérieure à 30 ng/mL ou bien est inconnue, dans ce cas-là le rapport bénéfice risque doit être évalué, puis soit le geste est réalisable ou bien une autre technique doit être envisagée ;
- La concentration en dabigatran est inférieure à 30 ng/mL, le geste peut être réalisé sans risque apparent ;
- Si une anesthésie périmédullaire ou une anesthésie régionale profonde (bloc nerveux profond) doit être réalisée, le risque hémorragique est très élevé :
 - La concentration en dabigatran est supérieure à 30 ng/mL ou bien est inconnue et en cas de situation où les autres techniques d'anesthésie ou d'analgésie sont contre indiquées, alors l'emploi d'idarucizumab pour neutraliser l'anticoagulant est recommandé. Les CCP/FEIBA® n'ont ici pas démontré leur efficacité et ne doivent pas être utilisés. En revanche, s'il n'y a pas de contre-indication, une autre technique doit être envisagée ;
 - La concentration en dabigatran est inférieure à 30 ng/mL, le geste peut être réalisé.

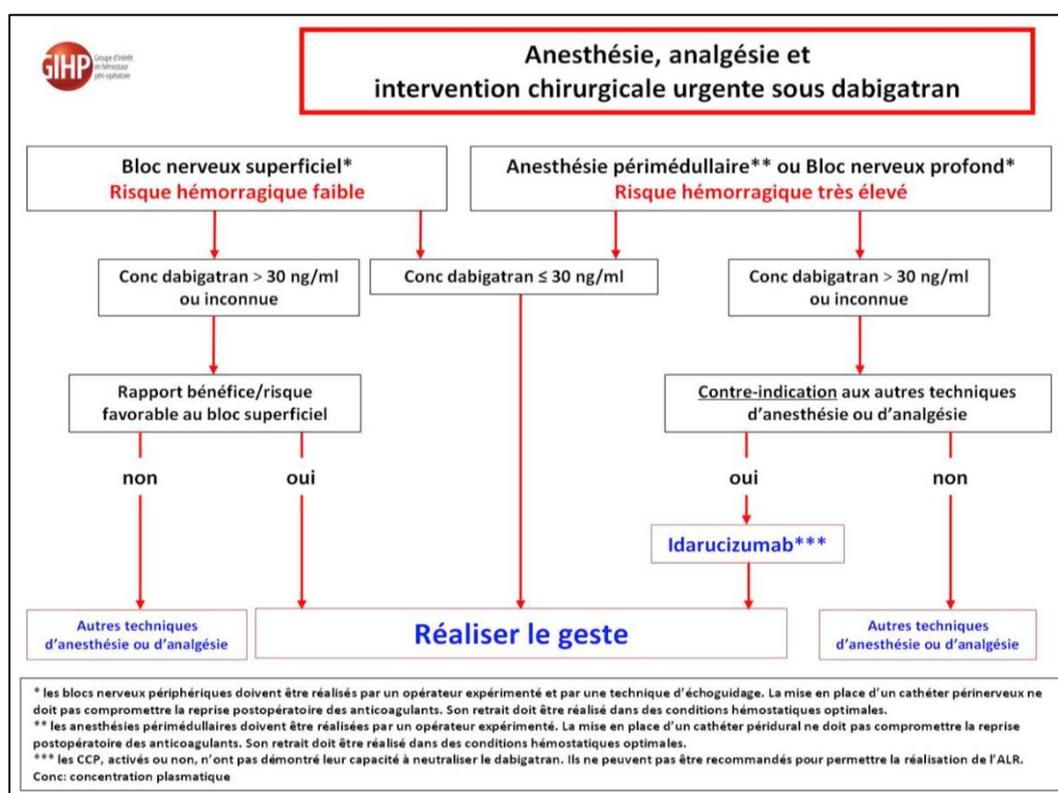


Figure 40 : Protocole de prise en charge d'une anesthésie, analgésie ou intervention chirurgicale urgente sous dabigatran (GIHP) (129)

Cas particulier des gestes neuraxiaux :

Les gestes neuraxiaux tels que les ponctions lombaires ou les péridurales sont contre-indiqués chez un patient sous anticoagulant. Cependant, dans le cadre d'une ponction lombaire, si la réalisation du geste est nécessaire en terme de bénéfice pour le diagnostic, l'administration d'idarucizumab est préconisée avant le geste (129).

Résumé de la prise en charge d'une hémorragie sous AOD (cf. figure 41) :

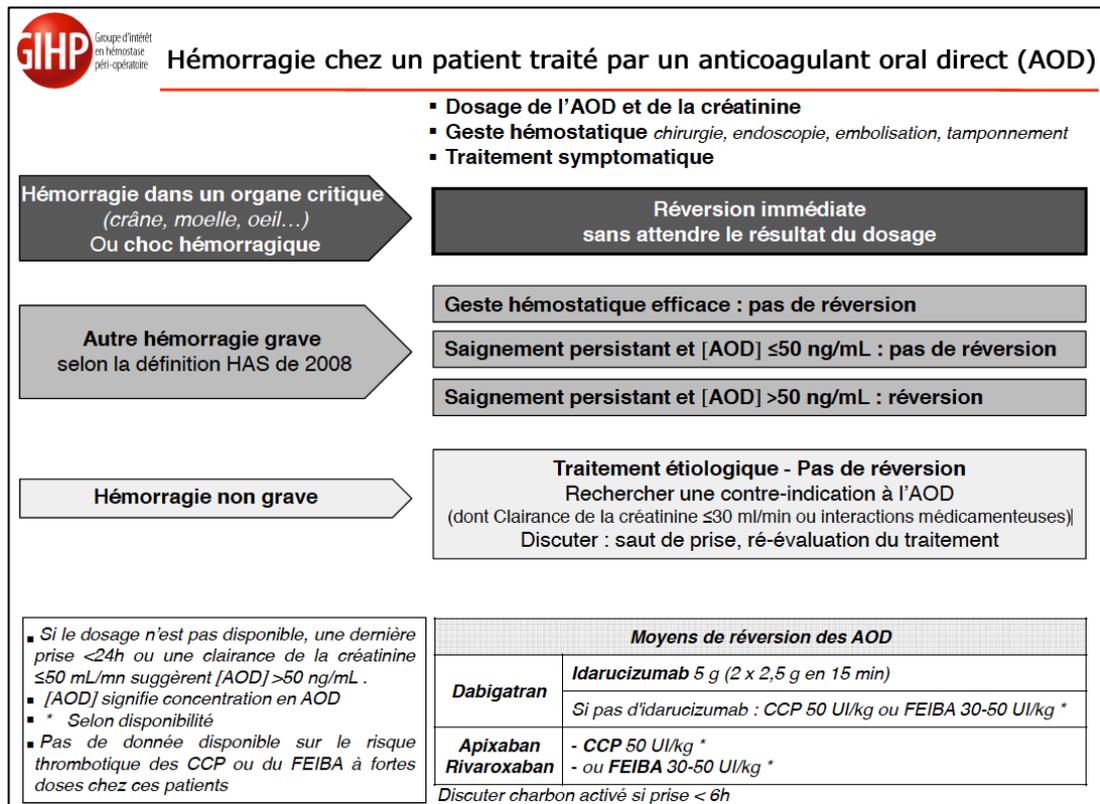


Figure 41 : Protocole de prise en charge d'une hémorragie sous anticoagulant oral direct – Propositions du GIHP (116) (130)

V.2.1.2. Exemple du CHRU de Nancy : fiches COMEDIMS (130)

La Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy a édité un protocole pour la prise en charge d'un patient sous dabigatran présentant une hémorragie (cf. figure 42), ainsi qu'une procédure pour la prescription, la dispensation et l'administration du produit (cf. annexe 3).

Ils ont été réalisés par le groupe de travail « Hémostatiques, Antithrombotiques et Médicaments dérivés du sang », qui s'est appuyé sur les recommandations du GIHP et sur d'autres publications internationales (130).

Lorsqu'une hémorragie survient, les différents moyens de réanimation doivent être mis en œuvre et de manière adaptée à la situation. L'heure de la dernière prise de l'anticoagulant doit être renseignée. Un bilan biologique complet est à réaliser avec le TCA, le TT, le dosage spécifique du dabigatran, un hémogramme et l'évaluation de la fonction rénale. Dans tous les cas le dabigatran doit être suspendu.

En fonction du type d'hémorragie, défini selon les recommandations de la HAS (122) (cf. supra), trois cas se présentent (cf. figure 42) :

- Hémorragie non grave : hémostase locale avec compression mécanique et administration d'acide tranexamique (Exacyl®) à 15-30 mg/kg en intraveineuse, 4 fois

par jour si besoin, avec un maximum de 4 g par jour. En cas d'hématurie, l'acide tranexamique ne doit pas être utilisé ;

- Hémorragie dans un organe critique (intracérébrale, intraspinale, ...) :
 - o Le service d'hématologie biologique et d'hémostase doit être contacté ;
 - o Une injection d'idarucizumab est préconisée selon la posologie recommandée : 5 g (2 x 2,5 g). Si tel est le cas, les CCP ne doivent pas être utilisés avant.
- Autre hémorragie grave :
 - o Le service d'hématologie biologique et d'hémostase doit être contacté ;
 - o Les mesures locales doivent être débutées (compression mécanique, hémostase chirurgicale) ;
 - o Afin d'accélérer l'élimination du dabigatran, la diurèse doit être maintenue et accélérée (diurèse forcée) ;
 - o Le charbon activé peut être administré (Toxicarb®, 50 à 100 g) si le délai d'ingestion de l'anticoagulant est inférieur à 2 heures ;
 - o La dialyse peut être envisagée, notamment en cas d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{Cr} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ;
 - o L'administration d'idarucizumab peut être envisagée si la concentration en dabigatran est supérieure à 30 ng/mL, selon la posologie recommandée : 5 g (2 x 2,5 g). Si tel est le cas, les CCP ne doivent pas être utilisés avant.

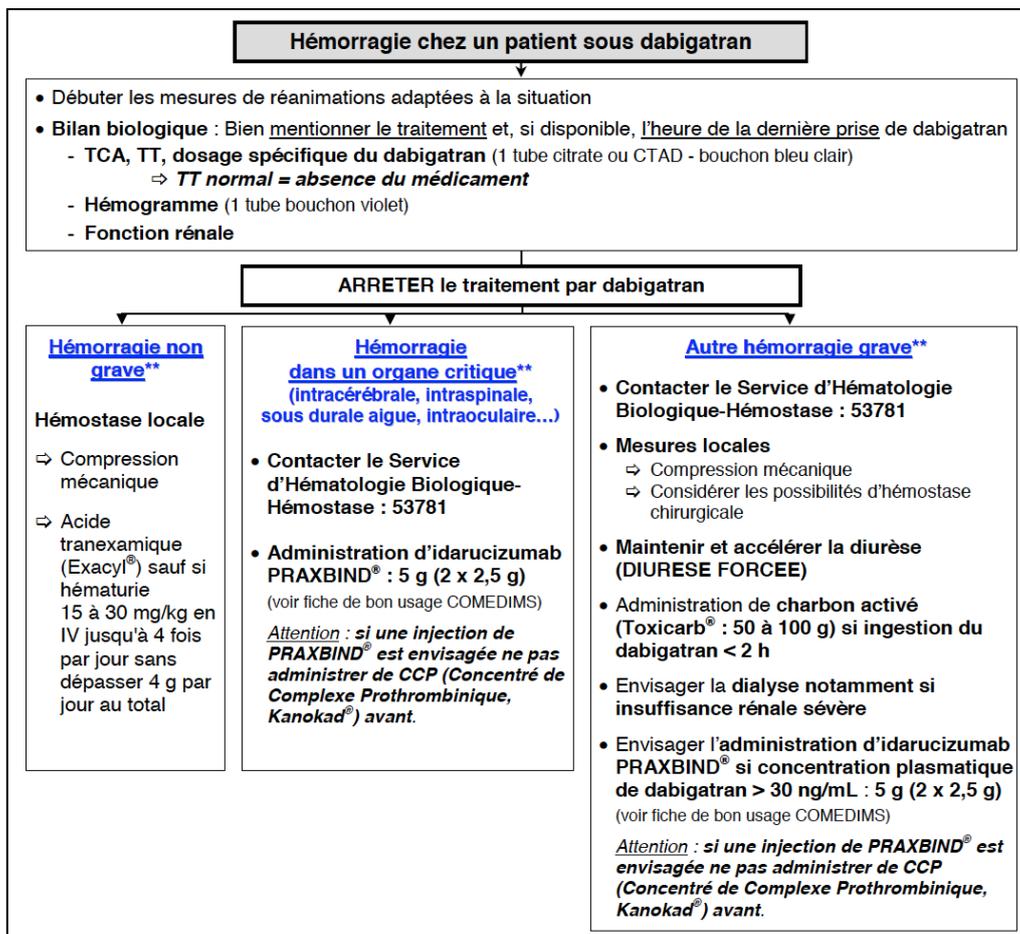


Figure 42 : Protocole de prise en charge d'une hémorragie sous dabigatran – fiche COMEDIMS CHRU Nancy (130)

V.2.1.3. Exemple du Centre Hospitalier Émile Durkheim : fiche de bon usage (131)

Le centre hospitalier Émile Durkheim à Épinal utilise une fiche de bon usage pour la prise en charge de patients nécessitant une antagonisation du dabigatran. Ces propositions ont été rédigées par un groupe de travail et validées par la COMEDIMS (cf. annexe 4).

Indications :

« L'utilisation de l'antidote idarucizumab est indiquée en première intention chez les patients adultes traités par dabigatran quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :

- *Saignement menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe, tel que :*
 - *État de choc hémorragique ;*
 - *Hémorragie intracrânienne ou intraspinal ;*
 - *Hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire ;*
 - *Hémorragie majeure non accessible à un geste hémostatique ;*
 - *Complication hémorragique de localisation neurologique d'un geste endovasculaire (au cours d'une navigation endovasculaire ou d'un geste interventionnel neuradiologique).*
- *Chirurgie ou acte invasif à risque hémorragique ne pouvant être différé de plus de 8 heures, dans les cas suivants :*
 - *Quand l'urgence ne permet pas d'attendre le résultat d'un dosage plasmatique de dabigatran ;*
 - *Quand le résultat du dosage plasmatique de dabigatran revient > 50 ng/mL ».*

Posologie :

La posologie recommandée est de 5 g d'idarucizumab, en deux bolus de 2,5 g (durée de 5 minutes), quelle que soit l'indication. Une seconde dose de 5 g peut être administrée dans les cas suivants :

- Réapparition d'un saignement cliniquement pertinent ;
- Apparition d'un nouveau saignement risquant de menacer le pronostic vital ;
- Nécessité d'une deuxième intervention chirurgicale ou d'une procédure urgente.

Dans tous les cas, les tests d'hémostase devront être réalisés le plus rapidement possible (dès l'admission du patient) au laboratoire d'hématologie : TCA, TQ, TP et dosage spécifique en dabigatran. Les résultats sont disponibles en moins de 2 heures.

La reprise de l'anticoagulation par dabigatran peut être envisagée 24 heures après l'administration de l'antidote, si l'hémostase du patient est efficace et en l'absence de risque hémorragique secondaire. (131)

V.2.2. American Heart Association

L'association américaine AHA, a publié des recommandations pour la prise en charge urgente de patients sous AOD (132) (cf. tableau XXI).

Lorsqu'une hémorragie sévère survient, le protocole suggère l'application de mesures dites générales quel que soit l'anticoagulant :

- Compression mécanique si possible ;
- Deux voies d'accès par voie intraveineuse ;
- Délai de dernière prise d'AOD ;
- NFS, urémie, créatinine, enzymes hépatiques ;
- Soluté de remplissage vasculaire, culot globulaire si nécessaire ;
- Charbon activé si délai dernière prise d'AOD < 2 heures ;
- Appel de l'hématologue.

Ensuite, en fonction de l'AOD, la prise en charge est différente notamment pour les tests biologiques et l'utilisation d'agents de réversion :

- Dabigatran : les tests à réaliser sont l'aPTT et le TT qui permettent de déterminer la présence ou non de l'anticoagulant. Une administration de 5 g d'idarucizumab (2 perfusions de 2,5 g chacune) est recommandée ;
- Anti-Xa : le test principal à réaliser est la mesure de l'activité anti-Xa. Pour le moment, il n'y a pas d'antidote spécifique disponible sur le marché.

Pour les 4 anticoagulants, il existe des alternatives thérapeutiques :

- Le Concentré de Complexe Prothrombinique 4 facteurs (Kcentra®) : 50 UI/kg IV ;
- Le facteur VIIa : 90 µg/kg IV ;
- L'acide tranexamique : 15-30 mg/kg IV ;
- L'hémodialyse, uniquement disponible pour dabigatran (élimination rénale majoritaire).

Tableau XXI : Recommandations AHA

AOD	Tests sanguins valides	Antidote spécifique	Alternatives thérapeutiques
<i>Dabigatran</i>	aPTT, TT	Idarucizumab 5 g IV (2 x 2,5 g en perfusion)	CCP (4 facteurs) 50 UI/kg IV Facteur VIIa 90 µg/kg IV Acide tranexamique 15-30 mg/kg IV Hémodialyse
<i>Rivaroxaban</i>	Anti-facteur Xa	ND	CCP (4 facteurs) 50 UI/kg IV Facteur VIIa 90 µg/kg IV Acide tranexamique 15-30 mg/kg/IV
<i>Apixaban</i>	Anti-facteur Xa	ND	CCP (4 facteurs) 50 UI/kg IV Facteur VIIa 90 µg/kg IV Acide tranexamique 15-30 mg/kg/IV
<i>Edoxaban</i>	Anti-facteur Xa	ND	CCP (4 facteurs) 50 UI/kg IV Facteur VIIa 90 µg/kg IV Acide tranexamique 15-30 mg/kg/IV

Ces recommandations américaines sont différentes des françaises. Les alternatives thérapeutiques sont plus fournies. Le facteur VIIa et l'acide tranexamique ne figurent pas dans les protocoles français. En revanche, l'AHA ne prévoit pas l'utilisation de CCP activés (FEIBA®), contrairement à ce que le GIHP recommande.

V.2.3. Réversion du dabigatran : cas concrets rapportés dans la littérature

Après avoir détaillé quelques recommandations existantes, intéressons-nous maintenant aux cas rapportés dans la littérature sur l'utilisation de l'idarucizumab.

V.2.3.1. Exemple d'une dissection aortique (133)

Femme de 66 ans, présentant une hypertension, un diabète, une maladie chronique rénale et une fibrillation atriale traitée par dabigatran, est hospitalisée pour de fortes douleurs au niveau de la poitrine. L'auscultation révèle un murmure diastolique au-dessus de la valve aortique. Les tests biologiques montrent un TT élevé à 93,7 secondes (valeurs normales : 14-21 sec.) et un aPTT augmenté à 37 secondes (valeurs normales : 24-35 sec.), ainsi qu'un DFG à 45 mL/min/1.73m², signe d'une insuffisance rénale légère. Plusieurs examens mettent en évidence une dissection aortique associée à un anévrisme de l'aorte.

La patiente reçoit une dose de 5 g d'idarucizumab sur 15 minutes pour neutraliser les effets anticoagulants du dabigatran. Trente minutes plus tard, une intervention chirurgicale est réalisée avec pose d'une prothèse vasculaire pour remplacer le segment endommagé de l'aorte. Une anticoagulation parentérale (énoxaparine, 2 fois 70 mg) a été instaurée 24 heures plus tard. Après 20 jours d'hospitalisation, la patiente a été transférée dans un centre de rééducation, et le traitement par dabigatran a été repris à sa sortie.

Ce premier cas concret permet d'identifier la place de l'antidote dans la prise en charge d'une situation urgente, où la neutralisation de l'anticoagulant est primordiale avant d'entreprendre un geste chirurgical. L'administration d'idarucizumab a permis de réaliser la chirurgie en diminuant le risque hémorragique.

Cependant, il aurait été pertinent de disposer d'une seconde série d'examens de la coagulation après l'administration de l'antidote, afin de mieux visualiser l'efficacité biologique du médicament. (133)

V.2.3.2. Prise en charge de saignements associés au dabigatran (134)

Femme de 58 ans, 163 kg, est admise en urgence pour difficultés respiratoires, œdèmes des extrémités, lésion rénale aiguë avec anurie, saignements vaginaux, hématurie et épistaxis. Elle avait comme antécédents médicaux une fibrillation atriale traitée par dabigatran à 150 mg deux fois par jour depuis 3 mois, une insuffisance cardiaque congestive, une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et un diabète de type 2 entre autres. L'hématocrite était à 34,6%

(valeurs normales : 37 – 47%) et la créatinine sérique était de 2,6 mg/dL (valeurs normales : 0,5 – 12 mg/dL).

Le traitement par dabigatran a été suspendu. Après 3 jours d'hospitalisation, les saignements étaient toujours présents, avec un hémocrite abaissé à 32,1%. Les paramètres biologiques de l'hémostase étaient perturbés : TP à 36,5 sec (valeurs normales : 11,8 – 14,8 sec), aPTT à 125,4 sec (valeurs normales : 24,6 – 34,1 sec). La créatinine sérique mesurée était élevée, à 3,73 mg/dL (valeurs normales : 0,5 – 12 mg/dL), témoin d'une lésion rénale.

Aux vues de la dégradation de la fonction rénale, de la persistance des saignements et de l'allongement de l'ensemble des temps de la coagulation, une hémodialyse est initiée avec augmentation de la diurèse. Le service d'hématologie, quant à lui, préconise l'injection de 5 g d'idarucizumab. Deux heures après, l'aPTT était redescendu à 43 sec et le TP à 16,9 sec. Cependant, 16 heures plus tard, nous constatons une réélévation de ces paramètres à 23,3 sec pour le TP et 87,6 sec pour l'aPTT, avec des hématuries. Une seconde injection de 5 g d'antidote est réalisée. Finalement la patiente retrouve une hémostase physiologique après cette seconde injection, avec un TT inférieur à 20 sec et un aPTT inférieur à 75 sec. L'hospitalisation durera finalement 2 mois, et une biopsie rénale réalisée le 35^{ème} jour révélera une néphropathie diabétique associée à une nécrose tubulaire.

En dépit de ces nombreuses comorbidités, l'administration d'une double dose d'idarucizumab a permis de rétablir une hémostase normale chez la patiente. La pathologie rénale a sans doute provoqué l'accumulation de dabigatran dans la circulation générale. L'hémodialyse de la patiente a contribué à son élimination.

Ce cas montre que l'antidote peut être efficace rapidement, mais si l'accumulation de dabigatran est trop importante, il y a une réélévation inexorable des paramètres de la coagulation. L'emploi d'une seconde dose est donc nécessaire. De plus, il est intéressant de noter que la patiente n'a pas présenté d'effet secondaire après l'administration des doses de l'agent de réversion. (134)

V.2.3.3. Hémorragie rétro-péritonéale chez une patiente de 82 ans (135)

Femme de 82 ans, est hospitalisée en urgence suite à un accident de voiture. Elle avait comme antécédents médicaux une fibrillation atriale traitée par dabigatran à 110 mg deux fois par jour et une hypertension artérielle. La dernière dose d'anticoagulant a été prise environ 5 heures avant l'accident. La fonction rénale et l'hémoglobine, à 12,1 g/dL (valeurs normales : 12 – 16 g/dL) étaient normales à l'admission. Les paramètres de la coagulation sont, quant à eux, élevés, l'aPTT était à 46,2 sec (valeurs normales : 24,6 – 34,1 sec) et le TT était supérieur à 120 sec (valeurs normales : 15 - 20 sec). Un scanner révèle des fractures costales ainsi qu'une fracture de la crête iliaque avec une hémorragie située dans l'espace rétro-péritonéal. L'hémoglobine était alors descendue à 10,8 g/dL.

Des analyses biologiques réalisées par thromboélastométrie (*rotational thromboelastometry* – ROTEM) mettent en évidence un allongement des temps de coagulation causé par le dabigatran. Une dose de 5 g d'idarucizumab est rapidement administrée (2 x 2,5 g). Durant la première phase d'injection, la patiente présente une hypotension (70/30 mmHg), avec tachycardie et

nausées. Cette possible réaction anaphylactique est traitée par glucocorticostéroïdes, antihistaminiques et adrénaline.

Une fois l'état clinique stabilisé, la seconde dose à 2,5 g est administrée lentement, sous surveillance. Une heure après, le TT est normal à 17,2 sec, tout comme l'aPTT à 24,1 sec. Vingt-quatre heures plus tard, l'anticoagulant est repris via héparine. Cependant, 2 jours après la réversion du dabigatran, l'hémoglobine retrouvée est de 7,3 g/dL et les tests sur la coagulation montrent des valeurs de nouveau élevées pour le TT à 66,2 sec et 109 sec un jour plus tard. La concentration en dabigatran est elle aussi élevée. Aucun saignement n'est apparu et la patiente a retrouvé une hémostase physiologique au 6^{ème} jour post-idarucizumab (TT 19,8 sec et aPTT à 26,7 sec). Après quelques jours de traitement par héparine, le dabigatran a été réintroduit, soit 10 jours après l'administration d'idarucizumab et la patiente a pu rentrer à son domicile.

Dans ce cas clinique, après l'injection de l'antidote, il y a eu une probable réaction anaphylactique, mais qui ne s'est pas reproduite lors de la deuxième administration. D'autre part, malgré une efficacité clinique du produit, la réélévation des taux plasmatiques en dabigatran décrite ici fut causée par la redistribution tissulaire de l'anticoagulant dans la circulation générale. Cependant, dans ce cas, les valeurs des concentrations en dabigatran ne sont pas données.

En dépit de ces deux éléments, l'antidote a tout de même été efficace et a permis le contrôle des saignements ainsi que la stabilisation de l'état clinique de la patiente. (135)

V.2.3.4. Exemple d'une ponction lombaire réalisée en urgence (136)

Homme de 85 ans, est admis aux urgences pour aphasie avec fièvre (température 38,6°C). Le patient est traité par dabigatran à 110 mg deux fois par jour pour FANV, et a comme antécédents médicaux une hypertension artérielle, une hyperlipémie et une insuffisance rénale chronique. L'heure de la dernière prise de dabigatran n'est pas connue.

L'examen cérébral réalisé par scanner ne montre aucune ischémie ou hémorragie. Les examens de la coagulation montrent un TT augmenté à 55,8 sec (valeurs normales < 13,0 sec), et un aPTT aussi augmenté à 45,3 sec (valeurs normales : 26 – 40 sec). Afin de poser le diagnostic, les urgentistes prévoient une ponction lombaire en urgence. Pour éviter tout risque hémorragique, 5 g d'idarucizumab sont injectés au patient en guise de prophylaxie. Ensuite, les paramètres biologiques reviennent normaux, avec un TT à 10,6 sec et un aPTT à 32,7 sec et la ponction lombaire est réalisée sans difficulté. Finalement, l'origine infectieuse est écartée et un examen par IRM révèle un infarctus cérébral causé par une sténose carotidienne rapidement pris en charge.

L'utilisation de l'antidote du dabigatran peut aussi être faite dans un cadre préventif. Une ponction lombaire requiert une hémostase normale pour éviter tout risque hémorragique, l'idarucizumab a donc ici toute son utilité. Il permet de rétablir les paramètres biologiques de la coagulation pendant l'examen. (136)

V.2.3.5. Exemple d'une transplantation cardiaque (137)

Femme de 59 ans, présentant une cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque de classe III-IV (avec fraction d'éjection < 15%) et défibrillateur cardiaque implantable, est hospitalisée en attente d'une transplantation cardiaque. Elle est traitée pour FANV par amiodarone et dabigatran à 150 mg deux fois par jour. Vingt-quatre heures avant l'opération, l'hémostase était normale avec un TP de 15,2 sec (valeurs normales : 11,5 – 14,5 sec), et un aPTT de 27,9 sec (valeurs normales : 23,8 – 33,6 sec).

Une heure après l'annonce de la disponibilité du cœur pour la transplantation, l'idarucizumab est administré à la patiente (2 x 2,5 g à 15 minutes d'intervalle) pour prévenir une éventuelle hémorragie. La procédure chirurgicale débute 12 heures après l'injection de l'antidote et 18 heures après la dernière prise de dabigatran. L'hémostase mesurée 16,5 heures revint normale, avec un TP à 16,5 sec, un aPTT à 33,7 sec. L'opération s'est déroulée sans saignement excessif, et la patiente n'a eu besoin d'aucune transfusion ni de dose supplémentaire d'idarucizumab. Finalement, 2 jours après, un traitement par HNF est débuté pour la FANV.

L'antidote du dabigatran montre ici sa deuxième utilité. Il est non seulement efficace pour contrôler les hémorragies en situation urgente mais il intervient aussi en prophylaxie avant une opération pour éviter tout risque de saignement supplémentaire. La patiente a bien toléré le traitement, les paramètres de la coagulation sont restés stables. (137)

V.2.3.6. Exemple d'une hémorragie gastro-intestinale à la suite d'une chirurgie orthopédique (138)

Femme de 77 ans, traitée par dabigatran à 110 mg deux fois par jour pour une FANV, est hospitalisée pour hémorragie gastro-intestinale 14 jours après une chirurgie orthopédique. Un jour avant, son hémoglobine était à 12,3 g/dL (valeurs normales : 12-16 g/dL). Aux urgences, elle présentait un melæna avec une anémie sévère (Hb : 6 g/dL). Elle est transférée en soins intensifs et se retrouve en choc hémorragique avec une hémoglobine à 3,9 g/dL. Le test Hemoclot® révèle une concentration très élevée en dabigatran à 330 ng/mL (valeur seuil avant prise en charge : 30 ng/mL). Les paramètres biologiques sont eux aussi élevés, avec un TP à 36,9 sec (vs. 8,5 sec pour le témoin), un aPTT à 113 sec (vs. 30 sec pour le témoin) et un TT supérieur à 150 sec (vs. 17 sec pour le témoin). L'endoscopie révèle un ulcère gastrique. Quatre unités de globules rouges, du soluté de remplissage et de l'acide tranexamique lui sont administrés.

Immédiatement après son admission, une injection de 5 g d'idarucizumab est administrée à la patiente. Une heure après, l'anticoagulant était indétectable dans le plasma et les temps de coagulation se normalisaient (TP : 11,6 sec ; aPTT : 40 sec ; TT : 19 sec). L'hémorragie a pu être stoppée rapidement.

Vingt-quatre heures après l'injection, la concentration en dabigatran était de nouveau élevée (104 ng/mL), ainsi que le TT (> 150 sec) et l'aPTT (49 sec). L'antidote n'a pas été administré une seconde fois puisqu'il n'y avait aucun saignement évolutif et que l'hémoglobine était stable.

Finally, anticoagulation is resumed 3 days after the hemorrhagic episode with enoxaparin and the patient is transferred to a geriatric center.

Idarucizumab was effective here in reversing dabigatran from a biological point of view thanks to the normalization of coagulation parameters, and from a clinical point of view since the hemorrhage could be stopped. On the other hand, a rebound effect of dabigatran was observed 24 hours after administration of the antidote, without clinical consequence. Gendron et al. suggest thus to monitor the concentration of dabigatran during the 3 days following the reversal. (138)

V.2.3.7. Exemple d'une hémorragie gastro-intestinale (138)

A 96-year-old woman, treated with dabigatran 110 mg twice a day for atrial fibrillation, is admitted to hospital for a 9-day episode of rectal bleeding. The biology reveals severe renal insufficiency (Cl_{Cr} 16 mL/min/1.73m²; normal values > 90 mL/min/1.73m²). The patient has anemia with hemoglobin at 9.8 g/dL (normal values: 12-16 g/dL). Coagulation parameters are perturbed, with a TP at 27.1 sec (vs. 14.1 sec for the control), an aPTT at 59 sec (vs. 30 sec for the control) and a TT at 354 sec (vs. 17 sec for the control). The dabigatran concentration found is very high (455 ng/mL; threshold before starting treatment: 30 ng/mL).

Immediately, the patient receives fluid resuscitation and 5 g of idarucizumab intravenously. The hemorrhage stops without the need for an intervention. Twenty-two hours after the injection of the antidote, the dabigatran concentration has slightly increased to 34 ng/mL, with a TT increased to 81 sec. No other bleeding was observed and a colonoscopy revealed a rectal carcinoma.

Anticoagulation was not resumed after the cardiologist's advice and the patient was placed 10 days later in a geriatric center.

This case illustrates the effectiveness of idarucizumab in controlling bleeding. The patient did not undergo an intervention for the hemorrhagic episode, it stopped progressively. A rebound effect of dabigatran was evidenced thanks to biological monitoring, but without any clinical repercussion. The patient had severe renal insufficiency, which may explain the very slow elimination of dabigatran and the rebound effect observed. (138)

V.2.3.8. Exemple d'un hématome cérébelleux (138)

An 80-year-old man, treated with dabigatran 110 mg twice a day for atrial fibrillation, is hospitalized for a head injury after a loss of consciousness. He has medical antecedents of cardiac insufficiency, hypertension, type 2 diabetes, and external ventricular drainage as well as a prostate cancer treated with radiotherapy 10 years ago. At admission, the dabigatran concentration was increased to 108 ng/mL (threshold before starting treatment: 30 ng/mL), and coagulation times were elevated with a TT at 149 sec and an aPTT at 44.1 sec. The last dabigatran intake was 12 hours before.

Un scanner révèle un hématome de 5 mm au niveau de la tente du cervelet. Le saignement est traité par CCP à 63 UI/kg et 5 g d'idarucizumab par voie intraveineuse. Deux heures après, l'anticoagulant était indétectable dans le plasma et les temps de coagulation étaient normalisés. Ces paramètres sont restés stable durant les 5 jours d'hospitalisation, hormis une légère augmentation du TT à environ 60 sec 24 et 72 heures après l'injection d'antidote, ce qui montre la présence de dabigatran au niveau plasmatique, sans aucune conséquence clinique. L'hématome était quant à lui stabilisé.

L'antidote a été une fois plus efficace dans le contrôle des saignements et la restauration des temps de coagulation. Ce cas clinique s'est déroulé en France, et l'emploi concomitant de CCP et d'idarucizumab ne figure pas dans les recommandations du GIHP. Cette association n'a pas été délétère ici et il n'y a pas eu d'effet indésirable thrombotique. Il est difficile de dire que seul l'emploi d'idarucizumab aurait permis de contrôler les saignements puisque le CCP a pu aussi être efficace. (138)

V.2.4.Limites et échecs

Bien que l'idarucizumab semble être efficace sur le plan clinique, il existe des cas rapportés faisant état d'effets secondaires voire même d'échecs thérapeutiques. Il convient donc d'en expliciter certains afin de comprendre quelles sont les limites de son utilisation.

V.2.4.1. Anaphylaxie sous idarucizumab (139)

Femme de 77 ans, est hospitalisée en urgence pour une faiblesse du côté gauche, somnolence et perte de fluidité verbale. Elle est traitée par dabigatran 110 mg deux fois par jour pour une fibrillation atriale. La tension artérielle relevée est de 142/80 mmHg et la fréquence cardiaque est de 79 bpm. Les paramètres de la coagulation sont normaux, mais un scanner cérébral révèle une hémorragie au niveau du carrefour temporo-pariétal droit.

Une première perfusion de 2,5 g d'idarucizumab est administrée à la patiente. Quatre minutes plus tard, sa conscience diminue avec l'apparition de vomissements et d'un rash cutané important. La saturation en oxygène descend en-dessous de 80%, la tension artérielle chute à 77/40 mmHg avec tachycardie (110 bpm). L'injection est immédiatement arrêtée, adrénaline et noradrénaline sont administrées avec une solution saline. L'état de la patiente se normalise 6 heures après l'injection d'idarucizumab. Finalement la patiente retrouve un statut neurologique normal après avoir passé plusieurs examens qui n'ont montré aucune séquelle cérébrale. Il n'y a pas eu non plus d'activité épileptique à l'hôpital et l'EEG était normal.

L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal, son potentiel immunogène est faible mais non nul. Les réactions anaphylactiques sont très rares et ce cas est le premier rapporté. La patiente était incluse dans l'étude clinique de phase III de l'idarucizumab et il est intéressant de pouvoir retrouver ce cas dans la littérature. (139)

V.2.4.2. Hémorragie gastro-intestinale sous dabigatran non résolue par idarucizumab (140)

Homme de 65 ans, récemment traité par dabigatran pour une fibrillation atriale, est admis aux urgences pour affaiblissement général et essoufflement, ainsi que des selles noires depuis 3 jours. Il a comme antécédents médicaux une coronaropathie, une hypertension artérielle, un diabète de type 2, une obésité morbide et une insuffisance cardiaque congestive.

Ses signes vitaux étaient préoccupants avec une hypotension à 74/52 mmHg et une fréquence cardiaque haute à 122 bpm. L'examen clinique du patient révèle la présence de méléna. La pose d'une sonde nasogastrique provoque le rejet d'une grande quantité de sang (300 mL).

Les paramètres biologiques fortement perturbés montrent la présence de dabigatran avec un TT à 120 sec (valeurs normales : 15 – 19 sec), un aPTT à 74 sec (valeurs normales : 25 – 38 sec) et un TP à 23,4 sec (valeurs normales : 12,1 – 15 sec). Les médecins décident alors d'administrer 5 g d'idarucizumab. Une heure après, les paramètres sont quasiment normalisés avec un TT à 24 sec et un TP 13,3 sec.

Cependant, une endoscopie du tube digestif révèle un saignement actif au niveau du duodénum. L'état du patient s'aggrave, du FEIBA® est alors administré. Malgré ces différentes mesures, une embolisation en urgence de l'hémorragie sous angiographie permettra d'arrêter le saignement. Au total 8 poches de sang seront administrées sur 6 heures.

Finalement, le patient sera hémodynamiquement stable 2 jours plus tard et sortira d'hôpital le 4^{ème} jour.

Ce cas clinique permet de faire la distinction entre deux points importants à prendre en compte. Le premier est que l'antidote permet de normaliser rapidement l'hémostase chez ce patient, comme l'ont montré les différentes études cliniques (69,74,76).

En second point, l'efficacité clinique de l'antidote à contrôler les saignements n'est pas systématiquement corrélée à cette normalisation. Ainsi, l'hémorragie digestive du patient a persisté malgré l'administration d'idarucizumab. Ce cas montre que l'antidote peut très bien être efficace biologiquement mais pas forcément sur le plan clinique. (140)

Les cas en vie réelle publiés dans la littérature permettent d'avoir plus de recul quant à l'utilisation de l'antidote par rapport aux études cliniques. Cela permet aussi de connaître les limites d'utilisation de l'idarucizumab, dans le but d'améliorer la prise en charge des hémorragies sous AOD et de sécuriser la réalisation d'actes invasifs.

V.3. Données médicoéconomiques : évaluation de l'impact budgétaire de l'idarucizumab via le questionnaire Delphi

Les innovations thérapeutiques apportent un réel bénéfice pour notre société et sont en constante progression, surtout en milieu hospitalier. Leur principal inconvénient est leur impact budgétaire important sur les dépenses de santé en France, qui sont estimées à environ 11% du produit intérieur brut de la France en 2016 (141). La santé est un budget important, mais qui doit allier efficacité, utilité et efficience.

Comme vu précédemment, l'agent de réversion spécifique du dabigatran apporte un avantage dans la prise en charge des hémorragies graves des patients sous inhibiteurs directs de la thrombine. Jamet et al. ont utilisé le questionnaire Delphi pour évaluer l'impact économique de l'idarucizumab en milieu hospitalier. (142)

Méthode :

Ce questionnaire se base sur les réponses de 8 médecins anesthésistes-réanimateurs et urgentistes. Il a été rempli individuellement et de façon indépendante par les professionnels de santé en fonction de l'étiologie (hémorragie majeure ou nécessité d'une chirurgie) et selon 2 scénarios : un premier sans et un deuxième avec l'antidote du dabigatran.

Ensuite, un montant est attribué à chaque paramètre ce qui permet d'avoir un coût total du séjour selon le type de prise en charge, avec ou sans idarucizumab. Les paramètres pris en compte représentent l'ensemble des ressources consommées lors du séjour, dans lesquelles figurent les produits sanguins labiles, les médicaments utilisés (dérivés du sang, antidote et acide tranexamique), la durée moyenne de séjour, les examens biologiques et exploratoires réalisés, les solutés de remplissage et les dialyses. (142)

Résultats (cf. tableau XXII et figure 43) :

Le coût total d'une hospitalisation pour les hémorragies gastro-intestinales est de 9 356 € sans idarucizumab contre 6 058 € avec antidote. La différence est de 35% en faveur de ce dernier. Pour les autres hémorragies, la différence est de 34% toujours en faveur de l'agent de réversion avec 6 219 € contre 9 466 € sans. En revanche, pour les hémorragies intracrâniennes, l'emploi d'idarucizumab entraîne une augmentation des coûts de 3% avec 9 790 € contre 9 466 € pour la prise en charge sans antidote. Pour une chirurgie en urgence, les dépenses sont quasiment similaires avec 7 125 € sans agent *versus* 6 962 €, soit une différence de 2% en faveur de l'antidote.

Tableau XXII : Coûts estimatifs de la prise en charge des situations cliniques sans ou avec idarucizumab (142)

Étiologies	Sans agent de réversion	Avec agent de réversion	Différence en pourcentage
<i>Hémorragies gastro-intestinales</i>	9356 €	6058 €	-35%
<i>Hémorragies « autres »</i>	9450 €	6219 €	-34%
<i>Hémorragies intracrâniennes</i>	9466 €	9790 €	+3%
<i>Chirurgies en urgence</i>	7125 €	6962 €	-2%
<i>Total pondéré</i>	8263 €	6683 €	-19%

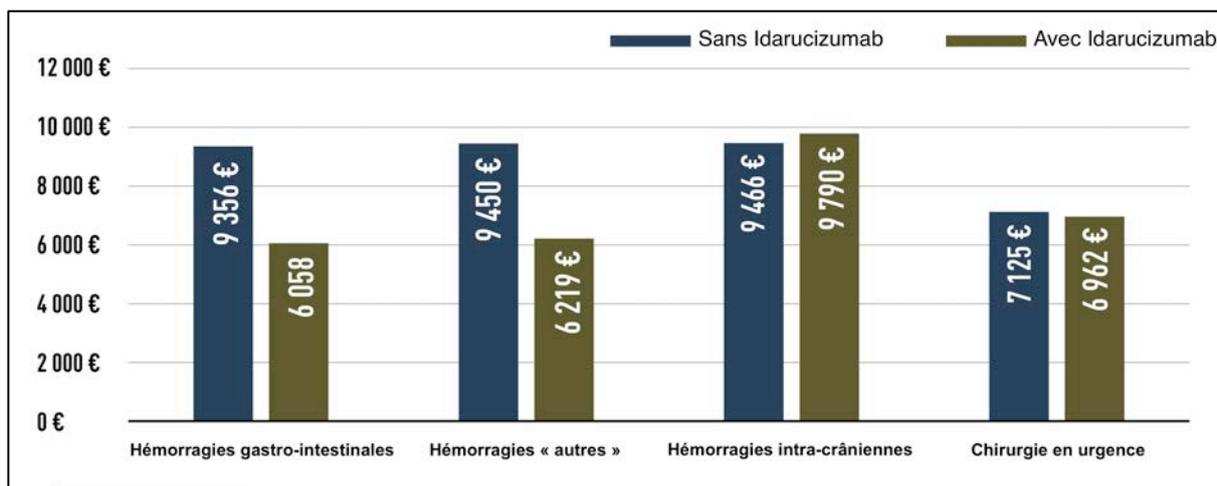


Figure 43 : Représentation graphique des coûts de la prise en charge des situations cliniques sans ou avec idarucizumab (143)

Au total, la différence pondérée est de 19% en faveur de l'idarucizumab, ce qui permet une réduction globale des coûts liés à la prise en charge en urgence de patients souffrant d'hémorragie majeure ou devant bénéficier d'une chirurgie urgente. (142)

Le questionnaire Delphi est un moyen rapide et pertinent pour évaluer l'impact économique d'une innovation thérapeutique. Grâce à cette méthode et aux vues des résultats obtenus, l'idarucizumab permet de réduire globalement les coûts liés à une prise en charge d'une hémorragie majeure ou d'une chirurgie urgente chez un sujet traité par dabigatran, sauf pour les hémorragies intracrâniennes.

D'autres résultats d'études en vie réelle permettront à l'avenir de confirmer cet impact favorable et de valider les conclusions de ce questionnaire.

CONCLUSION

Les anticoagulants oraux directs sont des molécules récentes et innovantes. Elles s'intègrent dans la famille des anticoagulants en général, dont leur intérêt thérapeutique dans le monde de la santé n'est plus à démontrer.

Ces médicaments sont composés de 3 molécules disponibles sur le marché : apixaban, dabigatran et rivaroxaban ; et d'une dernière molécule ayant récemment obtenu son AMM : edoxaban. Ils ont montré leur efficacité dans la prophylaxie des AVC et des ES chez des patients souffrant de FANV, dans le traitement des TVP et des EP et la prévention de leur récurrence, ainsi que dans la prophylaxie des ETEV après une chirurgie orthopédique (hanche ou genou).

L'anticoagulation est bénéfique, mais l'utilisation de ces anticoagulants entraîne un risque hémorragique important. Le principal inconvénient des AOD était le manque d'agent de réversion spécifique en cas d'hémorragie, signalé plusieurs fois par les autorités sanitaires. Il en existe maintenant trois. Le premier est l'idarucizumab, il est disponible sur le marché depuis 2 ans. Les deux autres, andexanet alfa et ciraparantag sont encore au stade de la recherche.

L'idarucizumab est l'agent de réversion spécifique du dabigatran, il a bénéficié d'une procédure accélérée et a obtenu l'AMM en 2016. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé, il se fixe au dabigatran avec une affinité 350 fois plus forte que celle existant entre l'anticoagulant et la thrombine. L'idarucizumab est efficace pour neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran et contrôler les saignements majeurs d'après l'étude de phase III, REVERSE-AD (77). La posologie retenue est une administration par voie intraveineuse de deux doses de 2,5 g chacune, soit en bolus ou bien en perfusion d'une dizaine de minutes. La littérature rapporte déjà des cas illustrant l'efficacité de l'antidote. Les protocoles de prise en charge d'hémorragies majeures ou de chirurgies urgentes sous dabigatran ont évolué, intégrant maintenant ce nouvel agent neutralisant. Les tests biologiques pour mesurer l'activité anticoagulante du dabigatran permettent d'orienter sur la nécessité ou non d'utiliser l'idarucizumab.

Le deuxième antidote est l'andexanet alfa, une protéine humaine recombinante dérivée du facteur Xa. La molécule a gardé sa capacité à se fixer aux inhibiteurs du facteur Xa pour les neutraliser mais sans effet procoagulant. L'andexanet alfa agit tel un faux substrat, il entre en compétition avec le facteur Xa et bloque l'activité anti-Xa des anticoagulants. Son développement est en cours, l'étude de phase III a déjà donné des résultats intermédiaires encourageants. Selon ces données, l'administration du produit se ferait par voie intraveineuse avec un bolus de 400 à 800 mg, suivi d'une perfusion lente de 480 à 960 mg sur 2 heures, en fonction de l'anticoagulant. La demande d'autorisation de mise sur le marché est en attente d'évaluation par les autorités américaines et européennes.

Enfin, un troisième antidote est, lui aussi, en cours de recherche clinique, il s'agit du ciraparantag ou PER-977. Cet agent de réversion est un antidote à large spectre, qui pourrait neutraliser l'ensemble des anticoagulants ciblant les facteurs IIa et Xa. Il s'agit d'une petite

molécule synthétique, capable de former des liaisons intermoléculaires via de nombreux groupements azotés. Des premières données issues d'un essai de phase I sur l'edoxaban montrent que le ciraparantag est efficace pour neutraliser les effets anticoagulants, ces derniers étant mesurés selon une technique en sang total peu précise. Les études cliniques de phase II sur sujets sains sont en cours. Afin d'achever le développement clinique de l'antidote, d'autres résultats seront indispensables.

PERSPECTIVES

Les antidotes des anticoagulants oraux directs représentent une innovation thérapeutique majeure. D'autres recherches sont en cours pour trouver des molécules susceptibles d'antagoniser les AOD.

Dans une étude publiée en septembre 2017, Verhoef et al. ont découvert un complexe activateur de prothrombine présent dans le venin de serpent australien *Pseudonaja textilis* dont le but est de déstabiliser le système hémostatique de sa proie. Ce complexe est composé de facteurs Xa et Va homologues capables de résister aux principaux inhibiteurs physiologiques de la coagulation.

Ce facteur Xa variant comporte une insertion hétérogène entre le résidu Histidine 91 et le résidu Tyrosine 99 (His91 – Tyr99) au niveau de la sérine protéase. Cette modification confère au facteur Xa du venin une sensibilité réduite aux inhibiteurs du facteur Xa. Partant de ce constat, les auteurs ont pu créer par ingénierie moléculaire un variant de ce facteur appelé FX-C pour facteur Xa chimérique, doté d'une résistance accrue aux anti-Xa et d'une activité procoagulante. Les différents tests réalisés *in vitro* montrent l'efficacité de ce produit à restaurer la génération de thrombine dans le plasma en présence d'apixaban ou d'edoxaban.

Ce facteur X variant serait donc potentiellement un agent de réversion efficace pour traiter des hémorragies majeures ou pour assurer la sécurité d'une chirurgie urgente chez des patients sous AOD. Des études *in vivo* et des essais cliniques permettront de valider ces propos dans l'avenir, mais le FX-C est déjà une molécule prometteuse. (144)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENTS (ANSM). Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [En ligne]. 2014. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf
2. JOBIN F. L'hémostase. Presses Université Laval ; 1995, 516 p.
3. KAUSHANSKY K, LICHTMAN MA, PRCHAL J, LEVI MM, PRESS O, BURNS L, ET AL. Williams Hematology, 9E. McGraw Hill Professional, 2015. 2528 p.
4. DE REVEL T, DOGHMI K. Physiologie de l'hémostase. EMC - Dent., Février 2004, 1 (1) pp.71-81.
5. SCHVED J. De la physiologie à la pharmacologie : les points d'impact des antithrombotiques. Rev. Médecine Interne, 1997, 18, pp.87-90.
6. VAUBOURDOLLE M. Biochimie, Hématologie. W. Kluwer, 2013, 1116 p.
7. EMA (AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT). Résumé des caractéristiques du produit - Pradaxa [En ligne]. 2009. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
8. YAVORDIOS S. Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase. Rev. Francoph. Lab., 2014, 2014 (463), pp.37-51.
9. HEIDBUHEL H, VERHAMME P, ALINGS M, ANTZ M, DIENER H-C, HACKE W, ET AL. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. EP Eur., 2015, 17 (10), pp.1467-1507.
10. ANSM (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT). PRADAXA : contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant - Point d'information [En ligne]. 2013. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/45536/590483/version/3/file/PI-130117-Pradaxa.pdf>
11. [En ligne]. Coagulation tests ; 23 septembre 2015 [cité le 17 septembre 2017]. Disponible sur : <https://products.boehringer-ingelheim.com/pradaxa/using-pradaxa/coagulation-tests/>
12. EMA (AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT). Résumé des caractéristiques du produit - Xarelto [En ligne]. 2009. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf

13. TAMIGNIAU A, DOUXFILS J, NICOLAS J-B, DEVALET B, LAROCK A-S, SPINEWINE A, ET AL. Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux ? Rev. Med. Suisse, 2014, 10, pp.326-333.
14. PERNOD G, ALBALADEJO P, GODIER A, SAMAMA CM, SUSEN S, GRUEL Y, ET AL. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. Ann. Fr. Anesth. Réanimation, 2013, 32 (10), pp.691-700.
15. EMA (AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT). Résumé des caractéristiques du produit - Eliquis [En ligne]. 2011. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
16. HAS (HAUTE AUTORITE DE SANTE). LIXIANA FNAV CT15006 SUMMARY [En ligne]. 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/lixiana_fnav_ct15006_synthese.pdf
17. HAS (HAUTE AUTORITE DE SANTE). LIXIANA MTEV CT 15406 SYNTHÈSE [En ligne]. 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/lixiana_mtev_ct15406_synthese.pdf
18. EMA (AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT). Résumé des caractéristiques du produit - Edoxaban [En ligne]. 2015. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
19. INVESTIGATORS TH-V. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. N. Engl. J. Med., 2013, 369 (15) pp.1406-1415.
20. GIUGLIANO RP, RUFF CT, BRAUNWALD E, MURPHY SA, WIVIOTT SD, HALPERIN JL, ET AL. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N. Engl. J. Med., 2013, 369 (22), pp.2093-2104.
21. HE L, KOCHAN J, LIN M, VANDELL A, BROWN K, DEPASSE F. Determination of edoxaban equivalent concentrations in human plasma by an automated anti-factor Xa chromogenic assay. Thromb. Res., 2017, 155 (Supplément C), pp.121-127.
22. SIE P. Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD). Datarevues07554982v44i7-8S0755498215003103 [En ligne]. 2 septembre 2015 [cité le 25 septembre 2017] ; Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/997751>
23. DERLON V, CORBONNOIS G, MARTIN M, TOUSSAINT-HACQUARD M, AUDIBERT G. Hémorragies cérébrales et nouveaux anticoagulants. Ann. Fr. Anesth. Réanimation, 2014, 33 (9-10), pp.540-547.

24. ANSM (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) [En ligne]. 2012. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf
25. MARTIN C, VALLET B, RIOU B. Physiologie humaine appliquée (2e édition). Arnette - John Libbey Eurotext, 2017, 914 p.
26. FAURE S, BUXERAUD J. Les anticoagulants oraux directs ou AOD. Actual. Pharm., 2014, 53 (541), pp.1-10.
27. ANSM (AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. 2011. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0192712.htm>
28. CLARK NP, HOANG K, DELATE T, HORN JR, WITT DM. Warfarin Interaction With Hepatic Cytochrome P-450 Enzyme-Inducing Anticonvulsants. Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb., 2017, 24 (1), pp.172-178.
29. SIGURET V. Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. Hématologie, 2006, 12 (6), pp.389-99.
30. RUFF CT, GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E, HOFFMAN EB, DEENADAYALU N, EZEKOWITZ MD, ET AL. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Lond. Engl., 2014, 383 (9921), pp.955-62.
31. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S, EIKELBOOM J, OLDGREN J, PAREKH A, ET AL. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N. Engl. J. Med., 2009, 361 (12), pp.1139-1151.
32. PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J, PAN G, SINGER DE, HACKE W, ET AL. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N. Engl. J. Med., 2011, 365 (10), pp.883-891.
33. 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, 2011, 365 (11), pp.981-92.
34. SAIDA MB, GUERMAZI S. Thrombopénies induites par l'héparine. Rev. Francoph. Lab., 2013, 2013 (457), pp.51-59.
35. EIKELBOOM JW, CONNOLLY SJ, BRUECKMANN M, GRANGER CB, KAPPETEIN AP, MACK MJ, ET AL. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. N. Engl. J. Med, 2013, 369 (13), pp.1206-1214.
36. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK, MISMETTI P, SCHELLONG S, ERIKSSON H, ET AL. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N. Engl. J. Med., 2009, 361 (24), pp.2342-2352.

37. INVESTIGATORS TE. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363 (26), pp.2499-2510.
38. LOPES RD, ALEXANDER JH, AL-KHATIB SM, ANSELL J, DIAZ R, EASTON JD, ET AL. Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial : Design and rationale. *Am. Heart. J.*, 2010, 159 (3), pp.331-339.
39. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A, CURTO M, GALLUS AS, JOHNSON M, ET AL. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369 (9), pp.799-808.
40. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENTS (ANSM). Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013 [En ligne]. 2013. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/56121/722465/version/1/file/Evolution_ventes_NACO_AVK_2008-2013.pdf
41. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENTS (ANSM). Synthèse d'avis PRADAXA - CT 5528 [En ligne]. 2008. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/synthese_pradaxa_pdf_2009-02-06_11-50-9_296.pdf
42. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENTS (ANSM). Synthèse d'avis XARELTO - CT 6017 [En ligne]. 2009. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/synthese_davis_xarelto_-_ct-6017.pdf
43. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENTS (ANSM). Synthèse d'avis PRADAXA - CT 10749 [En ligne]. 2012. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/pradaxa_synthese_ct-10749.pdf
44. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENTS (ANSM). Synthèse d'avis XARELTO - CT 11771 [En ligne]. 2012. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/xarelto_14032012_synthese_ct11771.pdf
45. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENTS (ANSM). Synthèse d'avis ELIQUIS - CT 11097 [En ligne]. 2012. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/eliquis_18012012_synthese_ct11097.pdf
46. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENTS (ANSM). Synthèse d'avis ELIQUIS - CT 12671 [En ligne]. 2013. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/synthese_eliquis_ac-fa_pdf_130913.pdf
47. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENTS (ANSM). Etude NACORA BR [En ligne]. 2014. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/64713/828917/version/3/file/NACORA_CNAM_TSjuillet2014.pdf

48. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENTS (ANSM). Etude NACORA-SWITCH [En ligne]. 2014. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/64711/828903/version/4/file/NACORA+-etude+ANSMjuillet2014.pdf>
49. SCHULMAN S, KEARON C, SUBCOMMITTEE ON CONTROL OF ANTICOAGULATION OF THE SCIENTIFIC AND STANDARDIZATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J. Thromb. Haemost. JTH*, 2005, 3 (4), pp.692-694.
50. ATIH (AGENCE TECHNIQUE DE L'INFORMATION SUR L'HOSPITALISATION. CIM-10 FR 2018 à usage PMSI [En ligne]. 2017. Disponible sur : http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3295/cim-10_fr_2018_vol_1_vprovisoire.pdf
51. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENTS (ANSM). Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012015063 [En ligne]. 2015. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f0015a3273b346b787dc6193f58f78a0.pdf
52. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENTS (ANSM). Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016053 [En ligne]. 2016. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/98237/1247569/version/1/file/CR_CT_Pharmacovigilance_CT012016053_14-06-2016.pdf
53. TSENG AS, WILLIAM SCHLEIFER J, SHEN W-K, MCBANE R, MANKAD S, ESSER H, ET AL. Real-world incidence of efficacy and safety outcomes in patients on direct oral anticoagulants with left ventricular systolic dysfunction at a tertiary referral center. *Clin. Cardiol.*, 2017, 40 (12), pp.1328-1332.
54. JUN M, LIX LM, DURAND M, DAHL M, PATERSON JM, DORMUTH CR, ET AL. Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: multicentre, population based, observational study. *BMJ*, 2017, 359, p. j4323.
55. RUFF CT, GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E, HOFFMAN EB, DEENADAYALU N, EZEKOWITZ MD, ET AL. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond. Engl.*, 2014, 383 (9921), pp.955-962.
56. LEGRAND M, MATEO J, ARIBAUD A, GINISTY S, EFTEKHARI P, HUY PTB, ET AL. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch. Intern. Med.*, 2011, 171 (14), pp.1285-1286.
57. LILLO-LE LOUËT A, WOLF M, SOUFIR L, GALBOIS A, DUMENIL A-S, OFFENSTADT G, ET AL. Life-threatening bleeding in four patients with an unusual excessive response to dabigatran: implications for emergency surgery and resuscitation. *Thromb. Haemost.*, 2012, 108 (3), pp.583-585.
58. WINANS SA, ADEMOLU A. Case Report: Dabigatran-Associated Gynecologic Bleeding. *Hosp. Pharm.*, 2013, 48 (3), pp.227-230.

59. YAMAGUCHI Y, KOGA M, MATSUKI T, HINO T, YOKOTA C, TOYODA K. Intracranial subdural hematomas with elevated rivaroxaban concentration and subsequently detected spinal subdural hematoma: A case report. *Thromb. Res.*, 2016, 143, pp.127-129.
60. OLIVIER J, YAKOUBI R, GRAS S, VAN AGT G, DELEPAUL B. Hématurie critique post-biopsies de prostate sous RIVAROXABAN. *Cas clinique. Prog. En. Urol.*, 2013, 23 (12), pp.1012-1014.
61. SORIGUE M, SARRATE E, ORNA E. Intracranial hemorrhage during apixaban treatment. *Med. Clin. Engl. Ed.*, 2017, 148 (1), pp.47-48.
62. DURIE R, KOHUTE M, FERNANDEZ C, KNIGHT M. Prothrombin complex concentrate for the management of severe traumatic bleeding in a patient anticoagulated with apixaban. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2016, 41 (1), pp.92-93.
63. DEREX L, MECHTOUFF L. Anticoagulants oraux directs, fibrillation atriale et accidents vasculaires cérébraux. *Prat Neurol - FMC*, 2014, 5 (4), pp.269-276.
64. KRIEGER C, STEPHAN D, ALEIL B. Enquête prospective sur les nouveaux anticoagulants oraux en médecine libérale : un enthousiasme prudent. *Ann. Cardiol. Angéiologie*, 2015, 64 (2), pp.68-75.
65. AMIOT M. Enquête de pratique sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs en médecine générale libérale, en ligne]. Université de Lorraine ; 2015. Disponible sur : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_T_2015_AMIOT_MELANIE.pdf
66. SCHIELE F, VAN RYN J, CANADA K, NEWSOME C, SEPULVEDA E, PARK J, ET AL. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 2013, 121 (18), pp.3554-3559.
67. POLLACK C, REILLY P, BERNSTEIN R, DUBIEL R, EIKELBOOM J, GLUND S, ET AL. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb. Haemost.*, 2015, 114.
68. REILLY PA, VAN RYN J, GROTTKE O, GLUND S, STANGIER J. Idarucizumab, a Specific Reversal Agent for Dabigatran: Mode of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Safety and Efficacy in Phase 1 Subjects. *Am. J. Med*, 2016, 129 (Supplément 11), pp.64-72.
69. POLLACK CVJ, REILLY PA, EIKELBOOM J, GLUND S, VERHAMME P, BERNSTEIN RA, ET AL. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373 (6), pp.511-520.
70. EMA (AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT). Résumé des caractéristiques du produit - Praxbind [En ligne]. 2015. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151120133203/anx_133203_fr.pdf
71. [En ligne]. BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC. Praxbind® Idarucizumab; 22 septembre 2015 [cité le 16 octobre 2017]. Disponible sur : <https://products.boehringer-ingelheim.com/pradaxa/surgery-and-emergencies/praxbind/>

72. SCHIELE F, RYN J VAN, CANADA K, NEWSOME C, SEPULVEDA E, PARK J, ET AL. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 2013, 121 (18), pp.3559-3562.
73. GROTTKE O, HONICKEL M, VAN RYN J, TEN CATE H, ROSSAINT R, SPRONK HM. Idarucizumab, a Specific Dabigatran Reversal Agent, Reduces Blood Loss in a Porcine Model of Trauma With Dabigatran Anticoagulation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015, 66 (13), pp.1518-1519.
74. GLUND S, STANGIER J, SCHMOHL M, GANSSER D, NORRIS S, VAN RYN J, 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. *Lancet Lond. Engl.*, 2015, 386.
75. YAVORDIOS S. Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase. *Rev. Francoph. Lab.*, 2014, 2014 (463), pp.37-51.
76. AUSTIN S, GLUND S, STANGIER J, SCHMOHL M, MOSCHETTI V, HAAZEN W, ET AL. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Dans*, 2015, p.10-11.
77. POLLACK CVJ, REILLY PA, VAN RYN J, EIKELBOOM JW, GLUND S, BERNSTEIN RA, ET AL. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N. Engl. J. Med.*, 2017, 377 (5), pp.431-441.
78. boehringer-ingelheim.us [En ligne]. FDA Approves Praxbind® (idarucizumab), Specific Reversal Agent for Pradaxa® (dabigatran etexilate mesylate); [cité le 25 octobre 2017]. Disponible sur : <https://www.boehringer-ingelheim.us/press-release/fda-approves-praxbind-idarucizumab-specific-reversal-agent-pradaxa-dabigatran>
79. HAS (HAUTE AUTORITE DE SANTE). Commission de la transparence - Avis Idarucizumab [En ligne]. 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14918_PRAXBIND_PIC_INS_Avis3_CT14918.pdf
80. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. tableau_dispositif_perenne_8_aout_2017. 2017.
81. BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC. PRAXBIND - idarucizumab injection [En ligne]. 2016. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=c7400f8a-dcf4-a6df-6d07-983081b1bf34&type=display>
82. GENDRON N, GAY J, LEMOINE M, GAUSSEM P, LILLO-LE LOUET A, SMADJA DM. Usefulness of Initial plasma dabigatran concentration to predict rebound after reversal. *Haematologica*, 2018, 23 p.
83. NORRIS S, RAMAEL S, IKUSHIMA I, HAAZEN W, HARADA A, MOSCHETTI V, ET AL. Evaluation of the immunogenicity of the dabigatran reversal agent idarucizumab during Phase I studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2017, 83 (8), pp.1815-1825.

84. KAATZ S, BHANSALI H, GIBBS J, LAVENDER R, MAHAN CE, PAJE DG. Reversing factor Xa inhibitors - clinical utility of andexanet alfa. *J. Blood. Med.*, 2017, 8, pp.141-149.
85. MILLING TJ, KAATZ S. Preclinical and clinical data for factor Xa and “universal” reversal agents,. *Am. J. Emerg. Med.*, 2016, 34 (Supplément 11), pp.39-45.
86. LU G, DEGUZMAN FR, HOLLENBACH SJ, KARBARZ MJ, ABE K, LEE G, ET AL. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat. Med*, 2013, 19 (4), p.446.
87. SIEGAL DM, CURNUTTE JT, CONNOLLY SJ, LU G, CONLEY PB, WIENS BL, ET AL. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373 (25), pp.2413-2424.
88. YORKGITIS BK. Non–vitamin K antagonist oral anticoagulant reversal: hope is on the horizon. *Am. J. Surg.*, 2016, 212 (1), pp.160-164.
89. SIEGAL D, LU G, LEEDS JM, KARBARZ M, CASTILLO J, MATHUR V, ET AL. Safety, pharmacokinetics, and reversal of apixaban anticoagulation with andexanet alfa. *Blood Adv.*, 2017, 1 (21), pp.1827-1838.
90. CROWTHER M, KITT M, MCCLURE M, SINHA U, LU G, KARBARZ M, ET AL. Abstract 10: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Single Ascending Dose Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of PRT064445, a Universal Antidote for Factor Xa Inhibitors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2013, 33 (Supplément 1), p.10.
91. VANDANA M, MICHAEL K, GENMIN L, CONLEY PB, STANLEY H, CASTILLO J, ET AL. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Demonstrating Reversal Of Rivaroxaban-Induced Anticoagulation In Healthy Subjects By Andexanet Alfa (PRT064445), An Antidote For Fxa Inhibitors. *Blood*, 2013, 122 (21), p.3636.
92. CROWTHER M, LEVY GG, LU G, LEEDS J, LIN J, PRATIKHYA P, ET AL. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Demonstrating Reversal of Edoxaban-Induced Anticoagulation in Healthy Subjects By Andexanet Alfa (PRT064445), a Universal Antidote for Factor Xa (fXa) Inhibitors. *Blood*, 2014, 124 (21), p.4269.
93. CONNOLLY SJ, MILLING TJJ, EIKELBOOM JW, GIBSON CM, CURNUTTE JT, GOLD A, ET AL. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N. Engl. J. Med.*, 2016, 375 (12), pp.1131-1141.
94. SARTORI M, COSMI B. Andexanet alfa to reverse the anticoagulant activity of factor Xa inhibitors: a review of design, development and potential place in therapy. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2018, pp.1-8.
95. APMNEWS. Efficacité élevée de l’antidote andexanet alfa pour contrôler les saignements associés aux AOD rivaroxaban et apixaban. 31 août 2016 ; Disponible sur : <https://www.apmnews.com/nostory.php?numero=273810>

96. Seeking Alpha [En ligne]. HOUSE SEDW. European advisory group positive on Portola's andexanet alfa, but not there on betrixaban; 41:28 500 [cité le 11 mars 2018]. Disponible sur : <https://seekingalpha.com/news/3332661-european-advisory-group-positive-portolas-andexanet-alfa-betrixaban>
97. ANSELL JE, BAKHRU SH, LAULICHT BE, STEINER SS, GROSSO M, BROWN K, ET AL. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371 (22), pp.2141-2142.
98. RUFF CT, GIUGLIANO RP, ANTMAN EM. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. *Circulation*, 2016, 134 (3), pp.248-261.
99. ANSELL JE, BAKHRU SH, LAULICHT BE, STEINER SS, GROSSO MA, BROWN K, ET AL. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb. Haemost.*, 2017, 117 (2), pp.238-45.
100. LAULICHT B, LAULICHT B, LAULICHT B, LAULICHT B, BAKHRU S, BAKHRU S, ET AL. Abstract 11395: Small Molecule Antidote for Anticoagulants. *Circulation*, 2012, 126 (Supplément 21), p. A11395.
101. Vascular Health and Risk Management [En ligne]. HU TY, VAIDYA VR, ASIRVATHAM SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab; 17 février 2016 [cité le 13 février 2018]. Disponible sur : <https://www.dovepress.com/reversing-anticoagulant-effects-of-novel-oral-anticoagulants-role-of-c-peer-reviewed-article-VHRM>
102. ANSELL JE, LAULICHT BE, BAKHRU SH, HOFFMAN M, STEINER SS, COSTIN JC. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thromb. Res.*, 2016, 146, pp.113-118.
103. [En ligne]. Evaluation of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Effects of PER977 Following Heparin - Full Text View - *ClinicalTrials.gov*; [cité le 16 février 2018]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02206087>
104. [En ligne]. Study of PER977 Administered to Subjects With Steady State Edoxaban Dosing and Re-anticoagulation With Edoxaban - *ClinicalTrials.gov*; [cité le 16 février 2018]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207257>
105. [En ligne]. Phase 2 Study of Apixaban Reversal by Ciraparantag as Measured by WBCT - Full Text View - *ClinicalTrials.gov*; [cité le 16 février 2018]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03288454>
106. [En ligne]. Study of Ciraparantag Administered to Volunteers Anticoagulated With Rivaroxaban, Measure Clotting Times Using WBCT - Full Text View - *ClinicalTrials.gov*; [cité le 16 février 2018]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03172910>

107. [En ligne]. PEROSPHERE INC. Perosphere Receives FDA Fast Track Designation for Investigational Anticoagulant Reversal Agent PER977; 2 avril 2015 [cité le 16 février 2018]. Disponible sur : <http://perospherepharma.com/documents/PerosphereFDAFastTrack.pdf>
108. LEVY JH, DOUKETIS J, WEITZ JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2018, 15, pp.273-281.
109. ABED HS, KILBORN MJ, CHEN V, SY RW. Reversal Agents in the Era of NOACs. *J. Atr. Fibrillation*, 2017, 10 (4), p.1634.
110. HAS (HAUTE AUTORITE DE SANTE). Fiche bon usage du médicament - Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamin K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) (pdf) [En ligne]. 2013 [cité le 18 février 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf
111. EMA (AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT). Résumé des caractéristiques du produit - Edoxaban [En ligne]. 2015. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
112. EMA (AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT). Résumé des caractéristiques du produit - Eliquis [En ligne]. 2011. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
113. EMA (AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT). Résumé des caractéristiques du produit - Pradaxa [En ligne]. 2009. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
114. EMA (AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT). Résumé des caractéristiques du produit - Xarelto [En ligne]. 2009. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
115. ROULLET S. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs : Propositions du GIHP [En ligne]. 2016. Disponible sur : <https://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-continue/Cours-européens-du-grand-Sud-Ouest/Cours-Européens-du-Grand-Sud-Ouest-2017/Textes/Gestion-périopératoire-des-anticoagulants-oraux-droits-Propositions-du-GIHP-S-Roullet.pdf/>
116. KAATZ S, KOUIDES PA, GARCIA DA, SPYROPOLOUS AC, CROWTHER M, DOUKETIS JD, ET AL. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am. J. Hematol.*, 2012, 87 (Supplément 1), pp.141-145.
117. Gestion des anticoagulants oraux directs pour un acte invasif. *J. Mal. Vasc.*, 2015, 40 (3), pp.173-181.

118. KHADZHYNOV D, WAGNER F, FORMELLA S, WIEGERT E, MOSCHETTI V, SLOWINSKI T, ET AL. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb. Haemost.*, 2013, 109 (4), pp.596-605.
119. ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE. Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO) [En ligne]. 2014. Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2014/06/aod2805.pdf>
120. HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [En ligne]. 2008. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf
121. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. *Ann. Fr. Anesth. Réanimation*, 2013, 32 (10), pp.691-700.
122. HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier - Recommandations professionnelles [En ligne]. 2008. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf
123. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [En ligne]. Réactualisation des propositions du GIHP; [cité le 18 février 2018]. Disponible sur : <http://sfar.org/espace-professionnel/outils-professionnels/boite-a-outils/reactualisation-des-propositions-du-gihp-pour-la-gestion-perioperatoire-des-patients-sous-aod-pour-un-acte-programme/>
124. HAS (HAUTE AUTORITE DE SANTE). Fiche bon usage du médicament - Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) (pdf) [En ligne]. 2013 [cité le 18 février 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf
125. BEYER-WESTENDORF J, GELBRICHT V, FÖRSTER K, EBERTZ F, KÖHLER C, WERTH S, ET AL. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur. Heart. J.*, 2014, 35 (28), pp.1888-1896.
126. GILLES PERNOD ET PIERRE ALBALADEJO POUR LE GIHP. Prise en charge d'un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban, au long cours présentant un saignement ou nécessitant une chirurgie urgente [En ligne]. 2012. Disponible sur : https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2013_reco_naco_urgences.pdf

127. LEE FMH, CHAN AKC, LAU KK, CHAN HH. 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), pp.705-713.
128. TORNKVIST M, SMITH JG, LABAF A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review. *Thromb. Res.*, 2018, 162, pp.22-31.
129. GIHP (GROUPE D'INTERETS EN HEMOSTASE PERI-OPERATOIRE). Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). [En ligne]. 2016. Disponible sur : http://site.geht.org/wp-content/uploads/2017/01/nouvelles_propositions_GIHP_urgences_dabigatran_septembre2016.pdf
130. COMMISSION DU MEDICAMENT ET DES DISPOSITIFS MEDICAUX STERILES (COMEDIMS) CHU NANCY. Prise en charge de l'hémorragie chez un patient sous traitement par dabigatran (PRADAXA®) - Protocole. 2016.
131. N GUYEN P, NAZEYROLLAS P, NOVELLA J, COUSSON J, CAROLET C, QUILLET P, ET AL. Antagonisation du PRADAXA® (Dabigatran) - Fiche de bon usage. 2016.
132. RAVAL AN, CIGARROA JE, CHUNG MK, DIAZ-SANDOVAL LJ, DIERCKS D, PICCINI JP, ET AL. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2017, 135 (10), pp.604-633.
133. TOMASZUK-KAZBERUK A, ŁOPATOWSKA P, MŁODAWSKA E, VAN RYN J, REILLY PA, POLLACK CV. Successful use of idarucizumab as a reversal agent for dabigatran in a patient with acute dissected aortic aneurysm. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2017, 127 (1), pp.68-70.
134. MARINO KAYLEE K., SANTIAGO RAUL A., DEW RICHARD B., BERLINER NANCY, CONNORS JEAN M., CONNELL NATHAN T., ET AL. Management of Dabigatran-Associated Bleeding with Two Doses of Idarucizumab Plus Hemodialysis. *Pharmacother J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.*, 2016, 36 (10), pp.160-165.
135. HOFER S, PHILIPSENBURG C, WEIGAND MA, BRENNER T. Reversal of Anticoagulation With Dabigatran in an 82-Year-Old Patient With Traumatic Retroperitoneal Arterial Bleeding Using the New Antidote Idarucizumab: A Case Report. *AA Pract.*, 2016, 7 (11), p.227.
136. BRAEMSWIG TB, ESCHENFELDER CC, NOLTE CH. Emergency LP in a patient receiving dabigatran after antagonization with idarucizumab. *Am. J. Emerg. Med.*, 2017, 35 (4), pp.662.e3-662.e4.
137. RIMSANS J, RHOTEN M, SYLVESTER K, SINGH SK, CONNORS JM. Idarucizumab for urgent reversal of dabigatran for heart transplant: A case report. *Am. J. Hematol.*, 2016, pp.e34-e35.
138. GENDRON N, FERAI-PIERSSENS AL, JURCISIN I, DE RAUCOURT E, BOUTON V, FISCHER AM, ET AL. Real-world use of idarucizumab for dabigatran reversal in three cases of serious bleeding. *Clin Case Rep.* Mars 2017, 5 (3), pp.346-350.

139. NAM K-W, CHOO I, CHANG JY, JUNG S, KIM B-J, HAN M-K, ET AL. Anaphylaxis after Idarucizumab Infusion. *J. Clin. Neurol.*, 2017, 13 (4), pp.432-434.
140. ALHASHEM HM, AVENDANO C, HAYES BD, WINTERS ME. Persistent life-threatening hemorrhage after administration of idarucizumab. *Am. J. Emerg. Med.*, 2017, 35 (1), pp.193.e3-193.e5.
141. TREMOULU R (DREES/SEEE/BCPE). Les dépenses de santé en 2016 > édition 2017 > Drees. 2016, p.14.
142. JAMET N, THIVILLIERS AP, PAUBEL P, CHEVALIER D, BOURGUIGNON S, BEZIE Y. Utilisation du questionnaire Delphi pour anticiper l'impact économique des innovations thérapeutiques à l'hôpital : application à l'idarucizumab, le nouvel agent de réversion spécifique au dabigatran. *Ann. Pharm. Fr.*, 2017, 75 (6), pp.480-488.
143. JAMET N, BOURGUIGNON S, LELAY K. The use of a Dabigatran-Specific Reversal Agent: Budget Impact Analysis from the Hospital Perspective and the French Public Payer Perspective. *Value Health*, 2016, 19 (7), p.606.
144. VERHOEF D, VISSCHER KM, VOSMEER CR, CHEUNG KL, REITSMA PH, GEERKE DP, ET AL. Engineered factor Xa variants retain procoagulant activity independent of direct factor Xa inhibitors. *Nat. Commun.*, 2017, 8 (1), p.528.
145. COMEDIMS - CHRU NANCY. Procédure de prescription, de dispensation et d'administration d'idarucizumab. Juillet 2016, 2 p.

ANNEXES

Annexe 1 : Codes CIM-10 d'identification des évènements d'intérêt (extrait) (47)

Hémorragies majeures : Avoir été hospitalisé (Diagnostic Principal) après la date index avec code diagnostic CIM-10 suivants :

I60 Hémorragie sous-arachnoïdienne	Intracrâniennes
I61 Hémorragie intracrânienne	Intracrâniennes
I62 Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques	Intracrâniennes
S06.3 Lésion traumatique cérébrale en foyer (contusion, hémorragie traumatique, lacération)	Intracrâniennes
S06.4 Hémorragie épidurale	Intracrâniennes
S06.5 Hémorragie sous durale traumatique	Intracrâniennes
S06.6 Hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique	Intracrâniennes
<i>+I64 Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus analyse de sensibilité</i>	
K250 Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K252 Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K254 Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K256 Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K260 Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K262 Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K264 Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K266 Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K270 Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie	Gastro-intestinales
K272 Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K274 Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K276 Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K280 Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K282 Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K284 Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K286 Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K290 Gastrite hémorragique aiguë	Gastro-intestinales
K920 Hématémèse	Gastro-intestinales
K921 Méléna	Gastro-intestinales
K922 Hémorragie gastro-intestinale, sans précision	Gastro-intestinales
I850 Varices oesophagiennes hémorragiques	Gastro-intestinales
K625 Hémorragie de l'anus et du rectum	Gastro-intestinales
N02 Hématurie récidivante et persistante	Autres
R31 hématurie, sans précision	Autres
J942 Hémothorax	Autres
R040 Épistaxis	Autres
R041 Hémorragie de la gorge	Autres
R042 Hémoptysie	Autres
R048 Hémorragie d'autres parties des voies respiratoires	Autres
R049 Hémorragie des voies respiratoires, sans précision	Autres
D62 Anémie posthémorragique aiguë	Autres
K661 Hémopéritoine	Autres
M250 Hémarthrose	Autres
R58 Hémorragie, non classée ailleurs	Autres
N920 Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel régulier	Autres
N921 Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel irrégulier	Autres
N92.4 Saignements abondants de la préménopause	Autres
N93.8 Autres saignements anormaux précisés de l'utérus et du vagin	Autres
N93.9 Saignement anormal de l'utérus et du vagin, sans précision	Autres
N95.0 Saignements post-ménopausiques	Autres
H11.3 Hémorragie conjonctivale	Autres
H35.6 Hémorragie rétinienne	Autres
H43.1 Hémorragie du corps vitré	Autres
H45.0 Hémorragie du corps vitré au cours de maladies classées ailleurs	Autres
H92.2 Ottoragies	Autres
I32.2 Hémopéricarde non classé ailleurs	

Annexe 2 : Statistiques comparatives entre études cliniques et étude en vie réelle

Tableau I : Récapitulatif des évènements hémorragiques des études cliniques et en vie réelle :

Études	Dabigatran		Rivaroxaban	Apixaban	Ensemble des études cliniques	Vie réelle
	<i>RELY</i> (150 mg)	<i>RELY</i> (110 mg)	<i>ARISTOTLE</i>	<i>ROCKET-AF</i>	<i>RELY, ARISTOTLE, ROCKET-AF</i>	<i>ETUDE 2</i>
Effectifs totaux	6015	6076	9088	7111	28290	287
Hémorragies majeures	3,11%/an	2,71%/an	2,13%/an	3,60%/an	2,89%/an*	2,84%/an
Hémorragies IC	0,30%/an	0,23%/an	0,33%/an	0,50%/an	0,34%/an*	0,41%/an
Hémorragies GI	1,51%/an	1,12%/an	0,76%/an	2,00%/an	1,35%/an*	2,40%/an

* L'incidence moyenne des études cliniques a été préalablement calculées pour chaque évènement hémorragique.

Hypothèses :

H0 : les incidences sont égales

H1 : les incidences ne sont pas égales

Méthode de calcul :

$C_{ij} = (\text{effectif total de l'étude} \times \text{effectif total de l'événement}) \div \text{effectif total des deux études}$

Exemple : pour C_{ij} (hémorragies majeures) = $(28\,290 \times 825) / 28\,577 = 817$

$$\chi^2 = \sum_{ij} \frac{(O_{ij} - C_{ij})^2}{C_{ij}}$$

Règle de décision :

Test bilatéral : on rejette H0 si $\chi^2 \geq \chi^2$ (table)

Tableau II : Comparaison de l'incidence des hémorragies majeures dans les études cliniques versus étude en vie réelle :

	Études cliniques		Étude en vie réelle		Total Oij
	Effectifs observés (Oij)	Effectifs calculés (Cij)	Effectifs observés (Oij)	Effectifs calculés (Cij)	
Hémorragies majeures	817	817	8	8	825
Pas d'hémorragie majeure	27473	27473	279	279	27752
Total	28290		287		28577

$$\chi^2 = 0,0023$$

Au risque $\alpha = 5\%$, degré de liberté = 1, χ^2 (table) = 3,84

Donc, non rejet de H0, les deux incidences sont égales au risque $\alpha = 5\%$

Tableau III : Comparaison de l'incidence des hémorragies intracrâniennes dans les études cliniques versus étude en vie réelle :

	Études cliniques		Étude en vie réelle		Total Oij
	Effectifs observés (Oij)	Effectifs calculés (Cij)	Effectifs observés (Oij)	Effectifs calculés (Cij)	
Hémorragies IC	96	96	1	1	97
Pas d'hémorragie IC	28194	28194	286	286	28480
Total	28290		287		28577

$$\chi^2 = 0,0410$$

Au risque $\alpha = 5\%$, degré de liberté = 1, χ^2 (table) = 3,84

Donc, non rejet de H0, les deux incidences sont égales au risque $\alpha = 5\%$

Tableau IV : Comparaison de l'incidence des hémorragies gastro-intestinales dans les études cliniques versus étude en vie réelle :

	Études cliniques		Étude en vie réelle		Total Oij
	Effectifs observés (Oij)	Effectifs calculés (Cij)	Effectifs observés (Oij)	Effectifs calculés (Cij)	
Hémorragies GI	381	384	7	4	388
Pas d'hémorragie GI	27909	27906	280	283	28189
Total	28290		287		28577

$$\chi^2 = 2,3494$$

Au risque $\alpha = 5\%$, degré de liberté = 1, χ^2 (table) = 3,84

Donc, non rejet de H0, les deux incidences sont égales au risque $\alpha = 5\%$

Annexe 3 : Procédure de prescription, de dispensation et d'administration d'idarucizumab – CHRU Nancy (145)



DIFFUSION A
USAGE INTERNE

COMMISSION DU MÉDICAMENT ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX STÉRILES

FT PRAXBIND impression et mise à jour du : 19/09/2016



COMEDIMS

NOUVEAU COMEDIMS

Groupe de travail : Hémostatiques, Antithrombotiques et Médicaments dérivés du sang
Juillet 2016

*Procédure de prescription,
dispensation et administration
du médicament*

PRAXBIND®, Idarucizumab
Solution injectable à 2,5 g / 50 mL

Agent de réversion spécifique du dabigatran (PRADAXA®), indiqué chez les patients adultes quand une réversion rapide des effets anticoagulants est requise :

- **Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes telle(s) que :**
 - Neurochirurgie (incluant les hématomes intracérébraux, sous duraux aigus ou chroniques et extraduraux, chirurgie intraoculaire)
 - Chirurgie dans un contexte de sepsis
 - Chirurgie cardiaque
 - Chirurgie orthopédique à haut risque hémorragique
 - Chirurgie digestive à haut risque hémorragique (ex : rupture splénique, rupture hépatique)
 - Chirurgie vasculaire de localisation cervicale, thoracique, abdominale ou pelvienne
 - Polytraumatisme
- **En cas de saignements menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe tels que :**
 - Choc hémorragique
 - Complication hémorragique de localisation neurologique au cours d'une navigation endovasculaire ou de geste interventionnel neuroradiologique
 - Hémorragie majeure non accessible à un geste hémostatique
 - Hémorragie intracrânienne et hémorragie intraspinale
 - Hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire

Situations particulières

- **Surdosage asymptomatique** (ex : intoxication volontaire) : **ne pas administrer PRAXBIND® en préventif**
- Idarucizumab ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes :
 - Chirurgies / procédures pouvant être différées
 - Saignement mineur (par exemple, épistaxis, hématurie) pouvant être géré par des thérapeutiques usuelles

Mise en Garde

- Recueil d'utilisation limité
- L'utilisation d'idarucizumab nécessite l'**avis d'un médecin du service d'Hématologie biologique**

Procédure de prescription

- Contactez les médecins de l'équipe d'hémostase (5 37 81)** afin de discuter de l'indication (voir protocole COMEDIMS de prise en charge d'une hémorragie sous dabigatran)
- Biologie** : Faire parvenir au laboratoire d'hémostase 1 tube à NF (bouchon violet) et 1 tube citrate ou CTAD (bouchon bleu clair), bien mentionner le traitement par PRADAXA® et, si disponible, l'heure de la dernière prise
- Etablir une prescription dans PHARMA**
- Contactez la Pharmacie** pour la dispensation ou le renouvellement de la dotation (heures et jour ouvrables : Brabois : 5 44 03 - CCEG : 5 75 11 / en garde : 5 78 20)
- Surveiller l'hémostase** dans les 12 à 24 heures suivant l'administration d'idarucizumab (1 tube citrate ou CTAD - bouchon bleu clair) avec mention de l'heure d'administration de l'idarucizumab
- Rédiger un compte rendu d'utilisation synthétique puis **présenter le dossier lors d'une réunion du groupe de travail « Hémostatiques, antithrombotiques, et médicaments dérivés du sang »** de la COMEDIMS
- Déclarer tout évènement indésirable qui ferait suite à l'administration de PRAXBIND® au CRPV via GRANIT

Commission du MÉDICAMENT et des DISPOSITIFS MÉDICAUX STÉRILES
HOPITAUX DE BRABOIS - HOPITAL D'ADULTES - Rue du Morvan - 54511 VANDOEUVRE CEDEX (FRANCE)
Tél : 03 83 15 79 50 – Fax : 03 83 15 45 38 - E-mail : comedims@chu-nancy.fr – Site de la COMEDIMS sur l'intranet du CHU de Nancy

1/2

Procédure - Pharmacie

- Services ne disposant pas de flacons en dotation :
 - o Valider la prescription et demander si l'équipe d'Hémostase a donné son accord
 - o Pour les services des hôpitaux urbains, indiquer le service de soins qui dispose du PRAXBIND® en dotation et renouveler la dotation en joignant la fiche de bon usage COMEDIMS (prévenir le service du renouvellement de leur dotation)
 - o Pour les autres services, dispenser les flacons avec la fiche de bon usage COMEDIMS
- Services disposant de flacons en dotation :
 - o Vérifier la prescription et demander si l'équipe d'Hémostase a été contactée
 - o Renouveler la dotation avec la fiche de bon usage COMEDIMS

Posologie

5 g (2 x 2,5 g) administré en IV

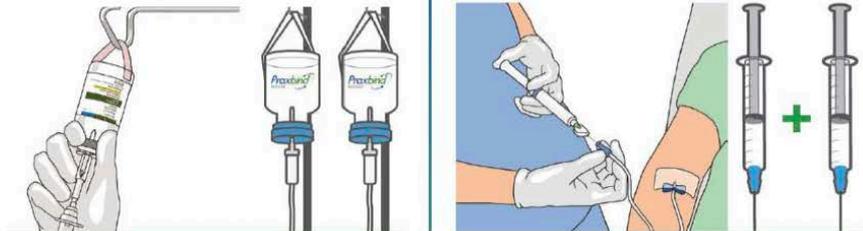
(1 boîte contient 2 flacons de 2,5 g)

2 perfusions IV consécutives

5 à 10 minutes chacune (débit : 5 à 10 mL/min)



2 injections IV consécutives en bolus



Ne pas mélanger avec d'autres médicaments

Aucune autre perfusion ne doit être administrée parallèlement par la même voie d'accès IV

Si une tubulure de perfusion préexistante est utilisée, la rincer avec du NaCl 0,9% avant et à la fin de la perfusion.

L'administration d'une deuxième dose de 5 g peut être envisagée en présence d'une concentration plasmatique de dabigatran supérieure à 30 ng/mL dans les cas suivants :

- Nouveau saignement risquant de menacer le pronostic vital,
- Patients nécessitant une deuxième intervention chirurgicale ou des procédures urgentes.

Conservation

A conserver : au réfrigérateur entre +2 et +8°C, à l'abri de la lumière

Stabilité : 48h à température ambiante (< 25°C) à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine

Remarque : Possibilité de remettre les flacons au réfrigérateur s'ils ont été conservés :

- moins de 48h à température ambiante et à l'abri de la lumière
- moins de 6h à température ambiante à la lumière

Précautions d'emploi

Risque d'immunogénicité : Les données existantes sur la ré-administration d'idarucizumab sont limitées.

Intolérance héréditaire au fructose : La dose recommandée d'idarucizumab contient 4 g de sorbitol, le rapport bénéfice / risque chez les patients ayant une intolérance héréditaire au fructose doit être soigneusement évalué.

Validée par la COMEDIMS le 12 septembre 2016

Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

HOPITAUX DE BRABOIS - HÔPITAL D'ADULTES - Rue du Morvan - 54511 VANDOEUVRE CEDEX (FRANCE)

Tél : 03 83 15 79 50 - Fax : 03 83 15 45 38 - E-mail : comedims@chu-nancy.fr - Site de la COMEDIMS sur l'intranet du CHU de Nancy

2/2

Annexe 4 : Antagonisation du Dabigatran – CH Émile Durkheim, Épinal (131)

Antagonisation du PRADAXA (Dabigatran) - Fiche de bon usage

Modifiée le 22 juin 2016

Idarucizumab = PRAXBIND : Agent de réversion spécifique du PRADAXA

Propositions de bon usage rédigées par le groupe de travail (Pr Ph N Guyen, P Nazeyrollas, JL Novella ; Dr J Cousson, C Carolet P Quillet, I Serre, T Trenque, A Wynckel) et validées à la Comedims du 09/12/2015

Indications

L'Idarucizumab est indiqué en première intention chez les patients adultes traités par PRADAXA (Dabigatran) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :

- **Saignement menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe, tel que :**
 - Etat de choc hémorragique
 - Hémorragie intracrânienne ou intraspinale
 - Hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire
 - Hémorragie majeure non accessible à un geste hémostatique
 - Complication hémorragique de localisation neurologique d'un geste endovasculaire (au cours d'une navigation endovasculaire ou d'un geste interventionnel neuroradiologique)

- **Chirurgie ou acte invasif à risque hémorragique ne pouvant être différés de plus de 8 heures :**
 - Quand l'urgence ne permet pas d'attendre le résultat d'un dosage plasmatique de Dabigatran
 - Quand le résultat du dosage plasmatique de Dabigatran revient > 50 ng/mL.

Modalités de prescription

Prescription :

- **Ordonnance avec étiquette-patient** à faxer à la Pharmacie pour obtenir l'Idarucizumab en urgence

Posologie :

La posologie recommandée, quelle que soit l'indication, est de 5 g d'Idarucizumab par patient, soit 2 flacons de 2,5 g. Quand les temps de coagulation sont allongés, les situations suivantes justifient parfois l'administration d'une 2^{ème} dose de 5 g d'Idarucizumab chez le patient :

- Réapparition d'un saignement cliniquement pertinent
- Nouveau saignement risquant de menacer le pronostic vital
- Nécessité d'une deuxième intervention chirurgicale ou de procédures urgentes

Dès l'admission du patient, prélever **1 tube de coagulation sur tube citraté, en notant la posologie, heure de dernière prise, âge et poids du patient à adresser en urgence au laboratoire central d'hématologie (attention bien remplir formulaire hématologie et non pharmacologie) et prévenir l'interne de Biologie (Tel = 9108) :**

- Résultats disponibles en moins de 2 heures, 24H/24, 7 jours sur 7 :
TCA, TQ, Temps de Thrombine et dosage plasmatique spécifique du Dabigatran

Modalités de dispensation

- 4 flacons d'Idarucizumab 2,5 g/50 mL (traitement pour un à deux patients) sont stockés à la Pharmacie
- Les flacons sont conservés au réfrigérateur (entre + 2°C et + 8°C)



En heures ouvrables (lundi au vendredi : 8h30-18h) : Faxer l'ordonnance au secteur Dispensation des médicaments de la Pharmacie (Fax = 8529) et prévenir l'interne du secteur (Tel = 3149)

Hors heures ouvrables : Faxer l'ordonnance à la Pharmacie (Fax = 8529) et prévenir l'interne en pharmacie de garde (Bip = 53 3135)



Un retard dans la réversion de l'anticoagulation peut être lourd de conséquences. Ainsi, toute demande d'Idarucizumab sera traitée prioritairement par la Pharmacie.

En période de garde, un déplacement de l'interne en pharmacie pourra être envisagé dans l'unité de soins pour raccourcir le délai de mise à disposition.

Modalités de d'administration

L'Idarucizumab se présente sous forme d'une solution prête à l'emploi, à administrer par voie intraveineuse sous forme de **deux perfusions consécutives de 2,5 g (50 mL) sur une durée de 5 minutes chacune.**

La réversion de l'effet anticoagulant du Dabigatran est très rapide et s'observe en quelques minutes.

La reprise du Dabigatran peut être proposée à partir de la 24^{ème} heure après l'antagonisation par Idarucizumab, sous réserve d'une hémostase efficace et en l'absence de tout risque hémorragique secondaire.

Déclaration de Pharmacovigilance

En cas d'événement indésirable médicamenteux suspecté ou avéré, penser à effectuer une déclaration auprès du Centre régional de Pharmacovigilance (*déclaration en ligne sur <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr>*)

Cette fiche de bon usage a été réalisée dans un but d'aide à la prescription dans les situations d'urgence. Elle n'a pas pour vocation d'être exhaustive et ne dispense pas de la consultation des RCP et des recommandations nationales ou internationales. Cette fiche suivra les évolutions des données à venir et sera modifiée probablement dès février 2016 dès l'obtention de AMM de l' Idarucizumab.

N° d'identification :

TITRE

**LES ANTIDOTES DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : DEVELOPPEMENT,
MISE SUR LE MARCHE ET INTERETS THERAPEUTIQUES**

Thèse soutenue le 28 Mai 2018

Par Clément SEGURA

RESUME :

La coagulation plasmatique est un équilibre entre différents processus physiologiques. La maîtrise de ce mécanisme, via l'utilisation d'anticoagulants, permet de prévenir et de traiter la formation d'un thrombus pathologique, comme dans la FANV ou les MTEV. Les anticoagulants oraux directs sont des molécules récentes, leur efficacité est bien établie et ils disposent d'arguments en leur faveur face aux AVK. Ils possèdent un délai d'action rapide, une demi-vie courte ainsi qu'une cinétique linéaire et prédictible. Les interactions médicamenteuses sont moins nombreuses et la surveillance biologique de routine n'est pas nécessaire. Ces médicaments ont un risque hémorragique non négligeable et ils souffrent d'un inconvénient majeur : l'absence d'agent de réversion spécifique.

Plusieurs molécules ont été développées pour remédier à ce problème. Le premier antidote disponible est l'idarucizumab, un agent de réversion spécifique des inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran). Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal qui se lie au dabigatran de manière spécifique et rapide avec une très forte affinité. Cet antidote est disponible sur le marché depuis 2016 et les premiers cas en vie réelle rapportés dans la littérature attestent de son efficacité.

Deux autres molécules sont en cours de recherche. L'andexanet alfa, une protéine humaine recombinante, est un antidote des inhibiteurs du facteur Xa. Une fois administré, il entre en compétition avec l'agent inhibiteur et permet de neutraliser ses effets anticoagulants. Les résultats intermédiaires de l'étude clinique de phase III montrent des données encourageantes.

La troisième molécule est le ciraparantag (PER 977), un agent de réversion à large spectre. Il serait efficace pour neutraliser les inhibiteurs directs de la thrombine et les inhibiteurs du facteur Xa. Cette petite molécule de synthèse forme des liaisons intermoléculaires, en fonction de l'anticoagulants, grâce à ces groupements azotés. Le développement du produit est en cours de phase II, les résultats de phase I sur edoxaban ayant été concluants. L'apparition de ces nouveaux antidotes pourrait améliorer la prise en charge des hémorragies majeures sous AOD et des actes invasifs urgents, ce qui représente un réel progrès thérapeutique.

MOTS CLES : ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS, APIXABAN, DABIGATRAN, RIVAROXABAN, EDOXABAN, IDARUCIZUMAB, ANDEXANET ALFA, CIRAPARANTAG, HEMORRAGIE MAJEURE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur Julien PERRIN, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier	Laboratoire d'hématologie biologique, CHRU Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 28 mai 2018

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Clément SEGURA

Sujet :**LES ANTIDOTES DES ANTICOAGULANTS ORAUX
DIRECTS : DEVELOPPEMENT, MISE SUR LE
MARCHÉ ET INTERÊTS THERAPEUTIQUES**Jury :

Président : Mme Béatrice FAIVRE, Professeur des universités

Directeur : M. Julien PERRIN, Maître de conférences

Juges : Mme Michèle MARTIN, Médecin biologiste
M. Anthony LEON, Pharmacien biologiste

Vu,

Nancy, le 24 mai 2018

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

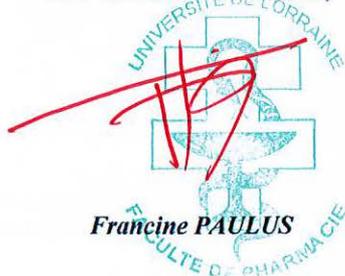
Mme Béatrice FAIVRE

M. Julien PERRIN



Vu et approuvé,

Nancy, le 4.05.2018

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,


Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 14 MAI 2018

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10266