



HAL
open science

Antidote spécifique du dabigatran : expérience du CHU de Montpellier

Célia Magan

► **To cite this version:**

Célia Magan. Antidote spécifique du dabigatran : expérience du CHU de Montpellier. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02978167

HAL Id: dumas-02978167

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02978167>

Submitted on 26 Oct 2020

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.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

Soutenu le 20 Octobre 2020

Par Mlle MAGAN Célia
Née le 25/08/1993 à Aubagne

Conformément aux dispositions du décret n°2003-76
du 23 janvier 2003, tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**ANTIDOTE SPECIFIQUE DU DABIGATRAN : EXPERIENCE
DU CHU DE MONTPELLIER**

----oOo----

JURY :

Président : Professeur Laurence CAMOIN – Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

Membres : Professeur Pierre-Emmanuel MORANGE – Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

Docteur Isabelle DIAZ (Directrice de thèse) – CHU de Montpellier

Docteur Christine BIRON (Co-Directrice de thèse) – CHU de Montpellier

Docteur Nicolas CHAPET – CHU de Montpellier

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
--	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

À Madame le Professeur Isabelle Camoin,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Pour votre gentillesse et la qualité de l'enseignement que vous m'avez prodigué, veuillez recevoir ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel Morange,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Isabelle Diaz,

Pour avoir accepté d'être ma Directrice de Thèse. Je te remercie pour ta patience et ta disponibilité mais aussi pour ta gentillesse.

A Madame le Docteur Christine Biron,

Pour avoir accepté d'être ma co-Directrice de Thèse. Merci pour vos conseils, votre sympathie ainsi que pour vos enseignements.

A Monsieur le Docteur Nicolas Chapet,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Je vous remercie également pour votre aide précieuse pour le recueil de données. J'espère que ce travail vous donnera entière satisfaction.

À ma famille,

A mon père, à ma mère, et à Annick. Un simple merci ne sera jamais suffisant pour vous exprimer toute ma gratitude. Vous avez toujours été là pour moi. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir poussée à devenir qui je suis aujourd'hui. Je vous dédie cette thèse.

A mon petit frère Bastien dont je suis très fière pour sa gentillesse son intelligence. Si tu continues de bien travailler, t'auras aussi le droit un jour d'écrire une thèse. Je sais, ce sont des nouvelles qui ne font plaisir à personne.

À mon frère Guillaume et à ma sœur Audrey, merci de vous être si bien occupés de moi quand j'étais petite. On ne se voit pas assez mais je ne vous oublie évidemment pas. J'espère que vous êtes fiers de moi.

À ma filleule Apolline et mon neveu Alexandre.

À Maryse et Michel, merci de m'avoir permis d'entreprendre ces belles études.

À mes amis,

À Mathilde, merci pour ces belles années d'amitié. Tu as toujours été là pour moi, dans les bons moments comme les moins bons. Tu es une amie formidable sur qui, je sais, je pourrai toujours compter. J'espère que dans 30 ans on reparlera toujours de nos aventures autour d'une table, avec du bon vin et beaucoup de rires. J'espère aussi que quand tu seras enfin devenue Présidente de la République comme tel est ton destin, tu ne m'oublieras pas. :p

À Manon, mon amie depuis le lycée, ma petite Belge. Merci pour toutes ces années et tous ces bons moments partagés (remember ton anniversaire). De manière improbable on a réussi à se retrouver sur Montpellier. Merci de m'avoir fait découvrir la pêche à l'écrevisse, je ne te connaissais pas ce côté chasse et pêche et traditions mais rien ne devrait m'étonner venant de ta part. Ne t'inquiète même si on est séparées, où que tu ailles j'irai te retrouver pour t'embêter !

À Estelle, ma Bantchi, ma Pestelle. S'il y a bien une personne sur qui on peut toujours compter c'est bien toi. Merci de ton amitié et de ta clairvoyance dans mes grands moments d'errance.

Dire que t'étais mon externe et que t'as fini par passer ta thèse avant moi. Les enfants grandissent si vite.

À Marco, le sang de la veine, mon Lyonnais préféré (tu t'es bien intégré à Marseille mais tu ne trompes personne). C'était plus simple quand t'étais mon voisin et que je pouvais venir te voir quand je voulais ! Je reviendrai plus souvent te voir c'est promis <3.

À Ségolène, ma soeur de confinement, merci pour ta bonne humeur et ton optimisme infailibles. Je n'oublierai pas ces 6 mois passés avec toi à Montpellier. Mention spéciale à ta super tisane de mémé que tu nous préparais avec amour.

À Rebecca, avec qui on a vécu la guerre de l'internat et plus encore. Ça a été compliqué mais tu as enfin trouvé ta voix. Je suis heureuse de te voir épanouie <3. Merci pour tous ces moments de joie et de galère (surtout de galère).

A Maudinette, surtout ne change pas et continue de nous faire rire. J'espère qu'on partagera encore de nombreux bons moments. Merci d'avoir été ma super co-interne, à l'EFS. Je n'aurais pas survécu aux prélèvements sans toi !

À Maxime, aka la bible de la cytologie, pour tes enseignements quand je n'étais encore que bébé interne et toi assistant. C'est grandement grâce à toi que j'ai voulu me spécialiser en hématologie. Merci pour ta pédagogie et ton humour. Tes internes sont très chanceux de t'avoir à Nîmes.

À Mehdi et Noémie pour m'avoir supportée dans mes heures les plus sombres en biochimie. On a failli par s'en sortir et pourtant c'était pas gagné. Mehdi on comptera pas les pauses café ça vaut mieux.

À Paul Rémi, pour ton humour acerbe et tous les fous rires qu'ils ont provoqué. On ne se voit plus assez mais sache que je n'oublierai jamais ces karaokés endiablés et les retours laborieux du Glam à 3h du matin <3.

À la Boschi, l'histoire se souviendra que tu as tenu le labo de biochimie pendant tout un été à toi seule (bon pas que). Merci de m'avoir fait rire et courage à toi pour les projets que tu entreprends (toujours dans les galères cette Boschi).

À Quentin, merci pour tous ces bons moments à tes côtés. Mon préféré c'est probablement quand on est tombés en panne en plein milieu de l'Hôpital d'Ajaccio. Au top.

À Pincou, probablement le meilleur joueur de pétanque que je connaisse. Merci pour tes râleries et ton humour piquant, c'est quand que tu nous pongs ta thèse ?

Anselme mon ancien colocoloc', j'espère que tu profites bien en Polynésie. J'espère aussi que t'as jeté ce vieux short de la honte. Reviens nous voir vite ! (sinon, t'inquiète pas on viendra)

Arthur pour ta gentillesse et nos grandes discussions, j'oublierai jamais ce poème improbable que tu m'avais écrit pour récupérer des fiches de cours (j'ai le screen, il suffit de demander !)

Mel pour tes moments de blondeur qui nous font beaucoup rire. Continue de gravir des sommets et d'avalier des kilomètres, mais doucement quand même, on n'arrive plus à te suivre !

Christophe mon Monsieur je-sais-tout préféré, notre Hodor national. Il me semble que c'était hier qu'on s'est rencontrés sur les bancs de la fac. Ça fait trop longtemps qu'on s'est pas vus. Raclette ?

Val pour tes grands moments de cabrage et ta gentillesse. Il me manque le temps de la triloc où je poussais la porte de chez moi et te voyais dans notre salon. (La proposition de raclette s'applique à toi également je précise.)

À Jess qui a fui à la Réunion. Reviens nous faire un coucou de temps en temps, c'est toujours un plaisir de te voir.

A ma nouvelle famille Montpelliéraine merci de m'avoir accueillie les bras ouverts. Mehdit Piaf au flegme impérial, j'attends toujours cette balade à cheval en camargue. Margaux, merci pour ton oreille attentive et tes conseils avisés, courage pour les mois à venir tu vas en avoir besoin ! Mathias, le roi des escapes games et des commandes Uber Eats, j'espère que je raterai

pas tes prochains flushs. Merci également à Delphine, Tristane, Valentin, Vincent, Nicolas, Steven, Victor et Maxence pour tous ces bons moments.

À toute l'équipe du laboratoire d'Hématologie de Montpellier pour votre accueil. Un merci tout particulier à Julien, Mouss, Dorian, Christelle et Jérémy pour votre bonne humeur. Et surtout toi Cyril. Qui ne m'a pas du tout forcée à écrire ceci.

À Alexandre, merci pour cette belle rencontre et ton infinie patience et gentillesse.

À mes co-internes, Valentin, Victor, Luna, Iana et Nicolas, pour votre soutien dans ces mois de rédaction. Vous voyez, j'ai fini par terminer !

À tous ceux qui me font le plaisir d'être ici aujourd'hui, merci

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

INTRODUCTION	11
<i>I. Généralités</i>	<i>11</i>
A. Histoire des anticoagulants oraux	11
B. Données épidémiologiques	12
<i>II. Le dabigatran</i>	<i>15</i>
A. Mécanisme d'action	15
B. Propriétés pharmacocinétiques	16
C. Études comparatives d'efficacité et de tolérance du Dabigatran	20
D. Indications	25
E. Effets indésirables	27
F. Contre-indications	29
<i>III. Prise en charge du risque hémorragique sous dabigatran</i>	<i>30</i>
A. Diminution de la concentration de dabigatran circulant :	30
B. Réversion de l'effet anticoagulant :	31
C. Mesure spécifique : neutralisation de la molécule	31
<i>IV. Antidote spécifique du dabigatran : Le Praxbind® (idarucizumab)</i>	<i>32</i>
A. Généralités	32
B. Structure moléculaire et développement	32
C. Mécanisme d'action :	33
D. Propriétés pharmacocinétiques	34
E. Indications	36
F. Efficacité et sécurité clinique	36
G. Effets indésirables	43
H. Interactions médicamenteuses	44
I. Contre-indications	44
J. Aspect médico-économique	44
K. Effet rebond	45
<i>V. Recommandations de prise en charge du risque hémorragique sous dabigatran</i>	<i>47</i>
A. Prise en charge des hémorragies chez les patients traités par dabigatran	47
B. Prise en charge des patients traités par dabigatran pour un geste invasif urgent	48
C. Prise en charge avant thrombolyse ou thrombectomie	50
<i>VI. Place de la biologie médicale</i>	<i>52</i>
A. Tests d'hémostase classiques	52
B. Dosage du dabigatran	56
C. Une technique plus originale, le test de génération de thrombine (TGT) : outil de compréhension de l'effet du dabigatran sur la coagulation	60
OBJECTIFS	66
<i>I. Objectif primaire</i>	<i>66</i>
<i>II. Objectif secondaire</i>	<i>66</i>
MATERIEL ET METHODES	67
<i>I. Population étudiée</i>	<i>67</i>
A. Critères d'inclusion	67
B. Critères d'exclusion	67
<i>II. Recueil des données</i>	<i>67</i>
<i>III. Analyse des données</i>	<i>69</i>

RESULTATS	70
I. <i>Caractéristiques générales des patients</i>	70
A. Services prescripteurs.....	70
B. Caractéristiques démographiques.....	71
C. Comorbidités.....	72
D. Indications du dabigatran.....	73
E. Fonction rénale à l'admission.....	74
II. <i>Indications de l'idarucizumab (Praxbind®)</i>	77
A. Groupe A : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital.....	77
B. Groupe B : patients nécessitant un geste chirurgical urgent.....	77
III. <i>Utilisation d'autres thérapies</i>	78
IV. <i>Réversion de l'anticoagulation</i>	83
A. Groupe A : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital.....	83
B. Groupe B : patient nécessitant un geste chirurgical urgent.....	90
V. <i>Évolution</i>	96
A. Survenue de thrombose et reprise d'un traitement anticoagulant.....	96
B. Mortalité.....	100
C. Effet rebond.....	103
D. Reprise d'un traitement anticoagulant oral au long cours.....	104
VI. <i>Comparaison avec l'étude RE-VERSE AD</i>	106
A. Caractéristiques générales.....	106
B. Indications de l'idarucizumab.....	108
C. Utilisation d'autres thérapies.....	109
D. Réversion de l'anticoagulation.....	110
E. Évolution.....	111
DISCUSSION	112
CONCLUSION	118
ANNEXES	119
BIBLIOGRAPHIE	123

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT : Accident Ischémique Transitoire
 α 2MT : complexe α 2-macroglobuline-thrombine
AMC : 7-amino-4-methylcoumarine
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD : Anticoagulants Oraux Directs
APCr : Résistance à la Protéine C Activée
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
AT : Antithrombine
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Antagonistes de la vitamine K
BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance
CAT : Thrombinographie Automatisée Calibrée
CCP : Concentré de Complexe Prothrombinique
CCPa : Concentrés de Complexe Prothrombinique Activé
CEC : Circulation Extra Corporelle
CGR : Concentré de Globules Rouges
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CICr : Clairance de la Créatinine
Cmax : Concentration maximale
Cmin : Concentration Minimale
CPA : Concentré Plaquettaire d'Aphérèse
DDJ : Doses Définies Journalières
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DPI : Dossier Patient Informatisé
dRVVT : Temps de Venin de Vipère Russel dilué
DTI : inhibiteur direct de la thrombine
dTT : Temps de Thrombine dilué
DVE : Dérivation Ventriculaire Externe
ECT : Temps d'Écarine
ECMO : Oxygénation par Membrane Extracorporelle
EHRA : Association Européenne du Rythme Cardiaque
EMA : Agence Européenne du Médicament
EP : Embolie Pulmonaire
ES : Embolie Systémique
ETP : Potentiel Endogène de Thrombine
ETEV : Évènement Thromboembolique Veineux
FA : Fibrillation atriale/auriculaire

Fab : Fragment de liaison à l'antigène
FANV : Fibrillation atriale/auriculaire non valvulaire
FDA : Food and Drug Administration
GEHT : Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose
GFHT : Groupe Français sur l'Hémostase et Thrombose
GIHP : Groupe d'Intérêt pour l'Hémostase Péri-opératoire
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF : Héparine Non Fractionnée
HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance
HTA : Hypertension Artérielle
IDM : Infarctus du myocarde
INR : Rapport normalisé international
IR : Insuffisance Rénale
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
ISTH : Société Internationale sur la Thrombose et l'Hémostase
LC-MS/MS : chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse
MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse
PC : Protéine C
PFC : Plasma Frais Congelé
P-gp : Glycoprotéine-P
PS : Protéine S
PTH : Prothèse Totale de Hanche
PTG : Prothèse Totale de Genou
PUI : Pharmacie d'Usage Intérieur
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
rFVIIa : Facteur VII Activé Recombinant
RR : Risque Relatif
SMR : Service Médical Rendu
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
TCA : Temps de Céphaline avec Activateur
TCK : Temps de Céphaline Kaolin
TGT : Temps de Génération de Thrombine
TP : Temps de Prothrombine
TQ : Temps de Quick
TT : Temps de Thrombine
TVP : Thrombose veineuse profonde
UF : Unité Fonctionnelle
UI : Unité Internationale
UTEC : Urgences Tête Et Cou
VO : Voie Orale

INTRODUCTION

I. Généralités

A. Histoire des anticoagulants oraux

Durant des décennies, les anticoagulants oraux n'ont comporté qu'une seule classe pharmacologique : les antagonistes de la vitamine K (AVK). L'usage de ces molécules, dont l'efficacité thérapeutique n'est pas discutée, est cependant considéré en France comme la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène, 18 000 cas chaque année, et responsable de 5000 décès/an par accident hémorragique¹. Leur utilisation nécessite également une surveillance biologique rapprochée (surveillance mensuelle le plus souvent, par l'International Normalized Ratio, INR) et de nombreuses interactions à la fois médicamenteuses et alimentaires sont décrites. Leur fenêtre thérapeutique étroite, leur délai d'action, la nécessité d'une surveillance fréquente et les interactions alimentaires et médicamenteuses ont conduit à développer d'autres molécules, à la recherche « de l'anticoagulant idéal ».

C'est ainsi qu'en 2004, le Ximélagatran (Exanta®) est commercialisé, d'abord au niveau Européen, puis en France en 2005 dans l'indication « prévention des thromboses veineuses en chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou) ». C'est un inhibiteur direct de la thrombine² sous forme de prodrogue, converti dans le foie en « mélagatran » la molécule active. Son fabricant AstraZeneca® voit en ce médicament un substitut aux AVK et à ses inconvénients. Mais le 14 février 2006 le médicament est retiré du marché devant un cas d'hépatite grave rapporté lors de l'utilisation prolongée de la molécule³.

Entre 2008 et 2013, arrive une nouvelle classe de médicaments, les anticoagulants oraux directs (AOD) qui vont devenir une alternative à l'utilisation des AVK. Lors de leur mise sur le marché, ils ont été présentés comme ayant une efficacité similaire ou supérieure aux AVK, tout en étant responsables de moins de complications hémorragiques. Les molécules concernées sont au nombre de trois, il s'agit d'un inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran (Pradaxa® commercialisé fin 2008), et de deux anti-Xa : le rivaroxaban (Xarelto®, commercialisé en 2009) et l'apixaban (Eliquis® commercialisé en 2012). Une quatrième molécule, à activité anti Xa, l'edoxaban (Lixiana®) a plus récemment obtenu l'Autorisation de Mise sur le marché

(AMM) (2016) dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse puis dans le traitement de la fibrillation atriale non valvulaire⁴.

Ces AOD vont occuper rapidement une place de plus en plus importante dans les prescriptions d'anticoagulants. Leur action directe sur les facteurs de coagulation, l'absence de surveillance biologique, leur demi-vie courte et leurs moindres interactions avec les aliments sont les grands avantages présentés.

Cependant, malgré les promesses de moindre saignement, le risque hémorragique est toujours présent. Les AVK molécules connues depuis 1950, bénéficient d'une longue expérience clinique à l'origine de recommandations d'utilisation et de prise en charge en cas d'accident hémorragique ou de surdosage⁵. Ainsi, la vitamine K et les concentrés de facteurs vitamine K dépendant, sont facilement accessibles de nos jours en France pour répondre à l'urgence hémorragique sous AVK. Les AOD, rapidement après leur mise sur le marché, ont été à l'origine de saignements menaçant parfois le pronostic vital, alors qu'aucun antidote ni aucune surveillance biologique n'étaient disponibles. Ceci a conduit différentes sociétés savantes à élaborer des propositions de prise en charge du risque hémorragique sous AOD. Les industries du médicament ont de leur côté cherché à développer des antidotes spécifiques. C'est ainsi que depuis 2015, le Dabigatran est le seul AOD à posséder un antidote spécifique, l'Idarucizumab (Praxbind®, Boehringer Ingelheim)⁶. Pour les anti-Xa, deux antidotes sont en développement. L'andexanet alpha est le plus avancé et a obtenu une AMM européenne conditionnelle en avril 2019. Le second, l'aripazine, se veut un antidote « universel » et a montré des résultats encourageants dans les études de Phase I et II⁷.

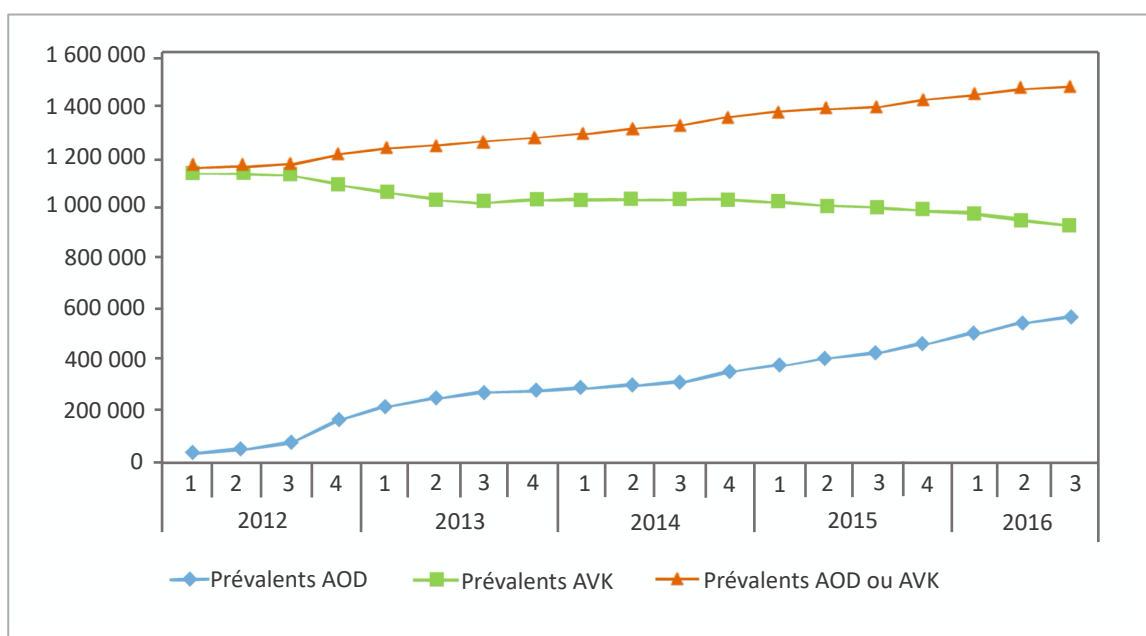
B. Données épidémiologiques

Selon un rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) de 2014⁸, l'utilisation des anticoagulants n'a cessé d'augmenter, avec un doublement des ventes des anticoagulants oraux entre 2000 et 2012. En 2013, il est estimé que 3,12 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant : parmi eux 1,62 millions ont reçu un anticoagulant par voie injectable et 1,49 millions par voie orale.

Les ventes d'AOD ont progressé très rapidement depuis leur mise sur le marché, avec une croissance très marquée en 2011 : 1 million de Doses Définies Journalières (DDJ) en 2009 contre 117 millions en 2013. A contrario la vente des AVK a commencé à décroître en 2012.

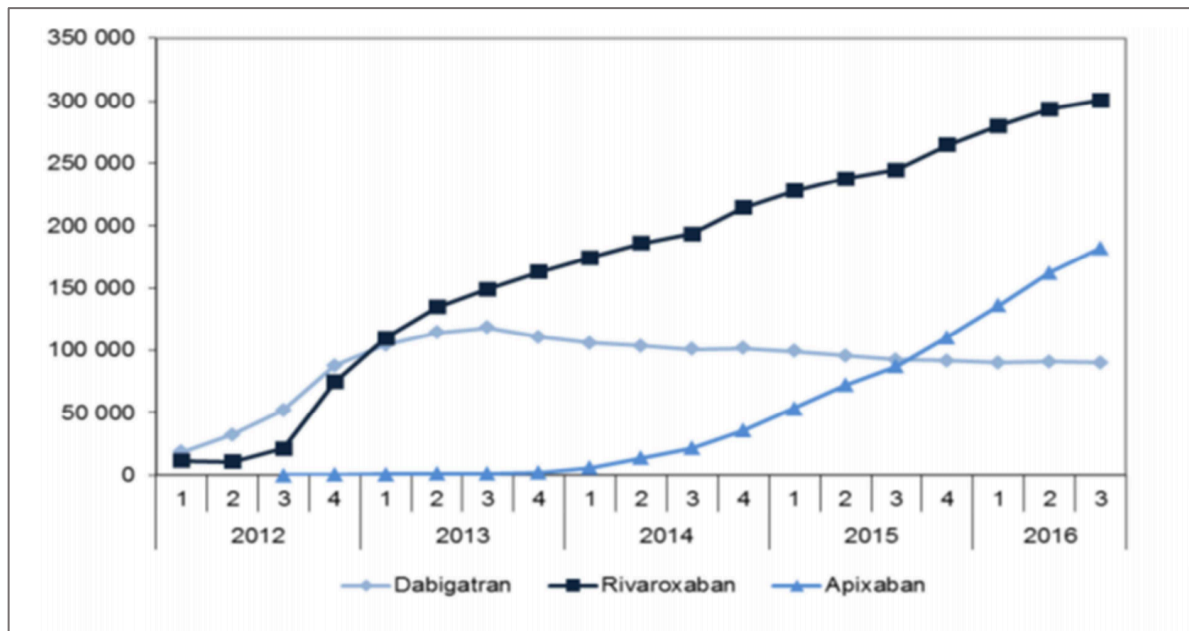
Un rapport d'évaluation plus récent de la Haute Autorité de Santé (HAS) fait état de données entre 2012 et 2016⁹, et met en évidence une constante augmentation de la prévalence des patients sous anticoagulants oraux mais avec une diminution de 10% de l'utilisation des AVK depuis 2014 et une augmentation de 360% des AOD depuis 2012. Les ventes des AOD continuent d'augmenter depuis, jusqu'à atteindre +160 % depuis fin 2014. Cette augmentation globale de la prévalence concerne principalement la tranche d'âge \geq à 80 ans.

Figure 1 : Prévalences trimestrielles des traitements AOD et AVK entre janvier 2012 et septembre 2016 selon un rapport de la HAS de 2018⁹



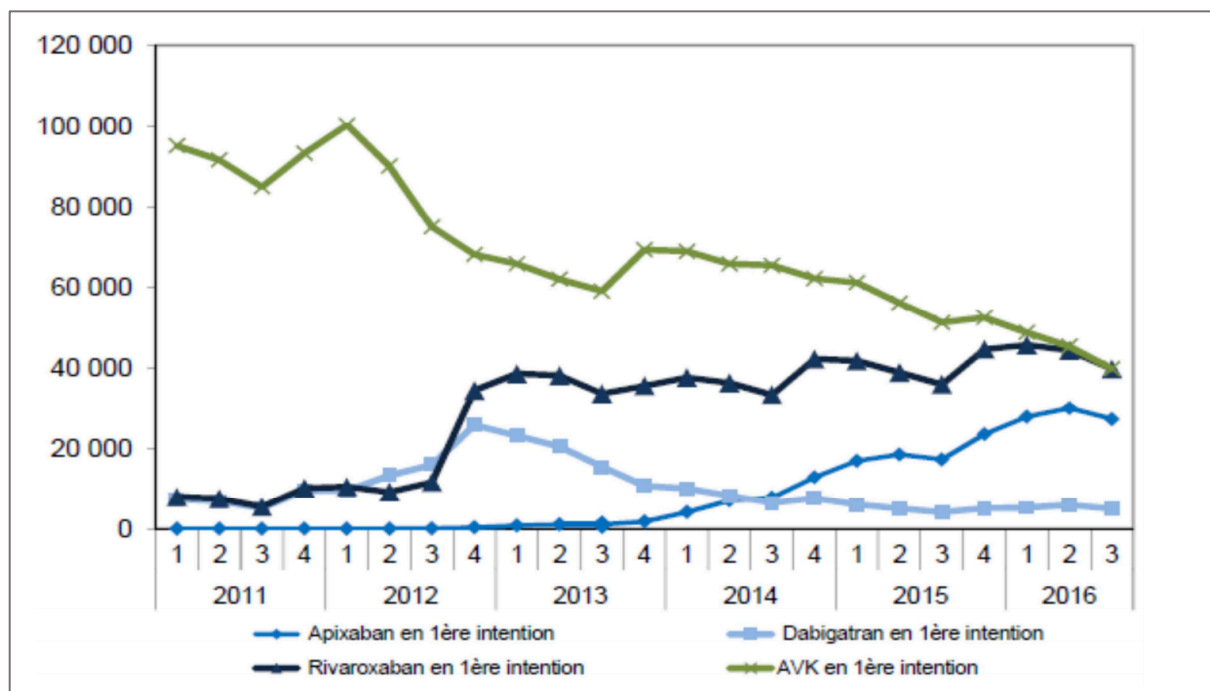
La prévalence des patients traités par AOD au 3ème trimestre 2016 était de 569 004, avec une majorité (52 %) de patients traités par rivaroxaban, 32 % par apixaban et 16 % par dabigatran. La prévalence des patients traités par dabigatran est en légère décroissance depuis fin 2013, tandis que l'on observe une tendance inverse pour les deux autres AOD.

Figure 2 : Prévalences trimestrielles du traitement par molécule d'AOD entre janvier 2012 et septembre 2016 extrait du rapport de la HAS de 2018⁹



Depuis le dernier trimestre 2014, un recours plus fréquent aux AOD qu’aux AVK en 1^{ère} intention est constaté, avec un écart de plus en plus net depuis fin 2015 (les recommandations de la Commission de la HAS de prescrire ces traitements en seconde intention après les AVK ne semblent pas avoir eu d’impact). Cependant au 3^e trimestre 2016, le nombre d’utilisateurs d’AVK reste supérieur à celui des utilisateurs d’AOD (928 772 versus 569 004).

Figure 3 : Évolution trimestrielle du nombre de patients débutant un traitement par AOD ou AVK en 1^{ère} intention entre janvier 2011 et septembre 2016 selon un rapport de la HAS de 2018⁹



Depuis sa mise sur le marché, le rivaroxaban reste l’AOD le plus fréquemment prescrit en première intention, suivi de l’apixaban puis du dabigatran.

Des données actualisées montreraient probablement une augmentation supplémentaire de la prescription des AOD.

II. Le dabigatran

Le Dabigatran⁶ (PRADAXA ®, Boehringer Ingelheim®) est le premier anticoagulant oral à avoir obtenu l’autorisation de mise sur le marché. C’est actuellement en France le seul inhibiteur direct de la thrombine par voie orale (VO).

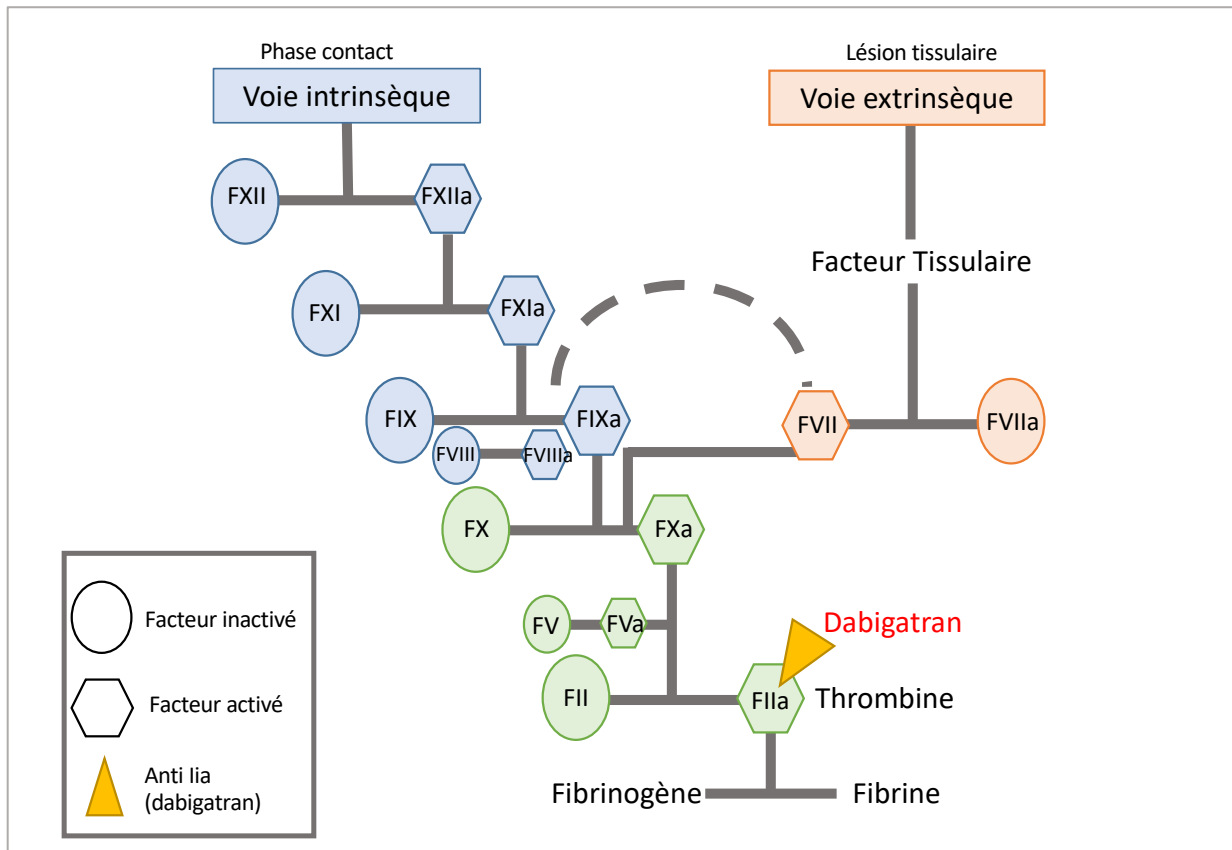
A. Mécanisme d’action

Le dabigatran agit en inhibant de manière directe, compétitive et réversible la thrombine (facteur IIa) en se liant à son domaine catalytique, empêchant ainsi la formation du caillot

sanguin (la thrombine permettant la transformation du fibrinogène en fibrine, dernière étape nécessaire à la formation du thrombus) (**figure 4**).

Le dabigatran inhibe la thrombine en circulation libre, la thrombine liée à la fibrine, et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine¹⁰.

Figure 4 : Cascade de la coagulation et dabigatran d'après Salerno *et al.*,¹¹



B. Propriétés pharmacocinétiques

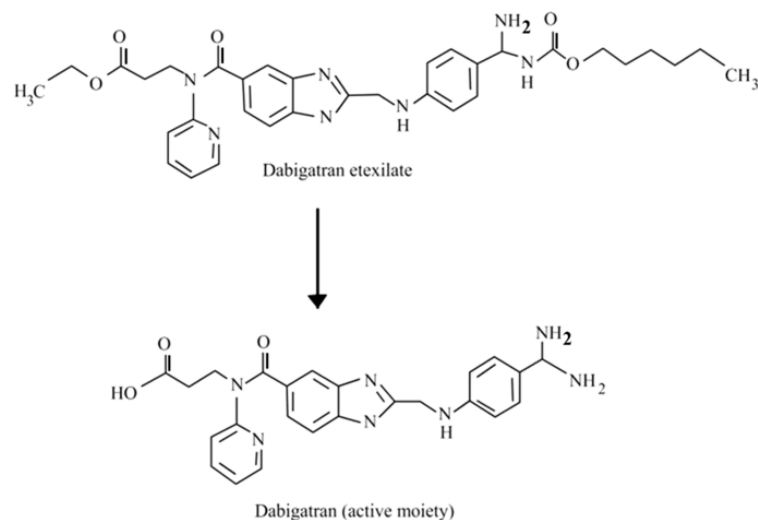
a. *Absorption*

En raison de sa biodisponibilité limitée (6,5%)¹², le dabigatran est formulé en tant que promédicament, le dabigatran étexilate, qui est une petite molécule qui n'exerce aucune activité pharmacologique. La molécule est administrée via une gélule protectrice, évitant les variations de pH au niveau gastrique¹⁰. Si l'on ouvre cette gélule avant administration, la biodisponibilité peut être augmentée de 75%, ainsi les gélules doivent être intactes afin d'éviter une surexposition au dabigatran. Il est à noter que la présence d'aliments n'affecte pas la

biodisponibilité du dabigatran étexilate mais retarde de 2 heures le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques au pic.

Après administration orale, le dabigatran étexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran par hydrolyse médiée par une estérase plasmatique et hépatique¹² (**figure 5**).

Figure 5 : Structure du dabigatran étexilate, converti en fraction active le dabigatran¹³.



Chez des volontaires sains, le profil pharmacocinétique plasmatique du dabigatran se caractérise par une augmentation rapide de la concentration plasmatique, avec une concentration maximale (C_{max}) atteinte 0,5 à 2,0 heures après la prise¹².

b. Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 35 à 45%, rendant moins sensible le dabigatran aux interactions médicamenteuses avec les autres médicaments se liant aux protéines plasmatiques par rapport aux AVK. Le volume de distribution du dabigatran, de 60 à 70 L, excède le volume total d'eau corporelle, indiquant une distribution tissulaire modérée du dabigatran.

Il est à noter que le dabigatran étexilate est un substrat des protéines de transport transmembranaire de type glycoprotéine-P (P-gp). Cette protéine membranaire joue un rôle de pompe à efflux vis-à-vis de nombreux médicaments au niveau des principales barrières de l'organisme, et notamment au niveau intestinal, limitant leur absorption. Ceci contre indique

donc l'administration de médicaments inhibiteurs des P-gp comme l'amiodarone ou le vérapamil, qui augmentent le risque hémorragique par augmentation de l'exposition au dabigatran.

c. Métabolisme

Le métabolisme du dabigatran est mineur dans son élimination, la grande majorité étant éliminée sous forme inchangée, mais il est néanmoins sujet à une conjugaison hépatique formant des acylglucuronides pharmacologiquement actifs. Il existe quatre isomères de position, chacun représentant moins de 10 % de la quantité totale de dabigatran dans le plasma.

Contrairement aux autres AOD, le dabigatran n'est pas métabolisé par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450¹².

d. Élimination

L'élimination se fait principalement par voie urinaire (85%) sous forme inchangée, à un taux d'environ 100 ml/min correspondant au débit de filtration glomérulaire. L'excrétion fécale représente quant à elle seulement 6% de la dose administrée.

Chez le sujet âgé sain, la demi-vie moyenne est de 12 à 14 heures. Cette demi-vie est indépendante de la dose et est prolongée en cas de trouble de la fonction rénale. Le dabigatran est donc contre-indiqué chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatine inférieure à 30 ml/min) et doit être attentivement surveillé chez les insuffisants rénaux moins sévères. En effet la demi-vie et l'exposition à la molécule peuvent être drastiquement augmentés en cas d'insuffisance rénale, passant d'une moyenne de 13,4 heures chez le sujet sain au double, 27,2 heures chez l'insuffisant rénal sévère (**Tableau 1**).

L'exposition (estimée par l'aire sous la courbe) au dabigatran est environ 2,7 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 ml/min) que chez ceux ayant une fonction rénale normale.

Tableau 1 : demi-vie du dabigatran total chez les sujets sains et les sujets ayant une fonction rénale altérée¹⁴

Débit de filtration glomérulaire (Clcr) [mL/min]	Moyenne géométrique (coefficient de variation [CV] géométrique en % ; intervalle) de la demi-vie [h]
≥ 80	13,4 (25,7 % ; 11,0 - 21,6)
≥ 50 - < 80	15,3 (42,7 % ; 11,7 - 34,1)
≥ 30 - < 50	18,4 (18,5 % ; 13,3 - 23,0)
< 30	27,2 (15,3 % ; 21,6 - 35,0)

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques du dabigatran sont résumées dans le **tableau 2**, comparativement à celles des autres AOD.

Tableau 2 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des anticoagulants oraux non AVK^{12 15 16}

	dabigatran étexilate	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
Cible pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité	6,5%	80-100%	50%	62%
Fixation protéique	35%	95%	87%	55%
Métabolisation CYP 3A4	Non	Oui 32%	Oui 15%	Oui <4%
Transporteurs	P-gp	P-gp	P-gp	P-gp
Demi-vie (h)	12-14	9-13	8-15	8-10
Elimination rénale	80%	66% (33% inchangé)	25%	35%
Pharmacocinétique linéaire	Oui	Non	Oui	Oui

C. Études comparatives d'efficacité et de tolérance du Dabigatran

a. *Dabigatran dans la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique*

Après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, le risque thromboembolique est élevé et nécessite systématiquement une thromboprophylaxie pharmacologique, associée ou non à des mesures mécaniques¹⁷. Ces interventions chirurgicales concernent souvent des patients âgés et polyopathologiques. Le dabigatran a obtenu l'AMM dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse et de l'embolie pulmonaire. Son avantage principal est d'une part la voie orale et d'autre part l'absence de contrôle biologique répété. Il est une alternative au traitement classique que sont l'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou du fondaparinux¹⁸.

Son obtention d'AMM dans cette indication est basée sur deux études, RE-NOVATE¹⁹ dans la prothèse totale de hanche et RE-MODEL²⁰ pour la prothèse totale de genou. Ces deux essais sont des études de non-infériorité, en double aveugle, randomisés en groupes parallèles. Deux doses de dabigatran pour la thromboprophylaxie (150 ou 220 mg) ont été comparées à celle de l'énoxaparine (40mg sous-cutané une fois par jour) en chirurgie orthopédique.

Les deux études ont montré une non-infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine pour un risque hémorragique similaire. L'incidence des hémorragies ayant été plus faible avec la dose de 150 mg de dabigatran il est conseillé de proposer une dose de 150 mg chez les patients de plus de 75 ans et les insuffisants rénaux modérés. La posologie journalière doit être de même limitée à 150 mg en cas d'utilisation conjointe d'amiodarone, de quinidine ou de vérapamil.

Dans le cadre de la prévention de la thrombose veineuse, la HAS a attribué actuellement au dabigatran un Service Médical Rendu modéré¹⁸ (SMR) avec une absence d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR de niveau V), signifiant une absence de progrès thérapeutique démontré par rapport à l'énoxaparine. La HAS rappelle que lorsqu'un AOD est envisagé dans cette indication le prescripteur doit tenir compte des éléments suivants :

- « Dans les études pivots l'apixaban et le rivaroxaban ont été plus efficaces que l'énoxaparine sur le critère ETEV (Évènement thromboembolique veineux) + décès sans augmentation du risque hémorragique,
- le dabigatran est non-inférieur à l'énoxaparine et sans avantage sur le plan des hémorragies majeures,
- il est l'AOD le plus éliminé par voie rénale et le seul contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr entre 15 et 29 ml/min) ,
- il est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique. »

b. Dabigatran dans le traitement et la prévention de l'AVC et l'Embolie Systémique (ES) dans la Fibrillation Atriale Non Valvulaire (FANV)

En France, la prévalence de la fibrillation atriale non valvulaire est estimée entre 1% et 2% de la population générale et augmente avec l'âge. Près de 70 % des patients en FANV ont plus de 75 ans et sa prévalence est supérieure à 10 % chez les personnes de plus de 80 ans (17 % au-delà de 85 ans)²¹. On évalue à 500 000 à 900 000 le nombre de patients ayant besoin d'un traitement par anticoagulant au long cours, ce qui représente la très grande majorité des indications thérapeutiques des anticoagulants oraux.

La prescription d'un traitement anticoagulant oral chez les patients atteints d'une FANV pour la prévention des événements thromboemboliques dépend du risque thromboembolique du patient, évalué par le score CHA2DS2-VASc (**Annexe 1**).

Le dossier du dabigatran pour cette indication repose essentiellement sur une étude pivot, l'essai RE-LY²², qui a comparé deux doses (110 mg x 2/j et 150 mg x 2/j) de dabigatran à la warfarine chez 18 113 patients ayant une FANV. Cet essai était randomisé en trois groupes parallèles, aveugle pour les deux groupes dabigatran, mais ouvert pour le groupe warfarine. Le critère de jugement principal était la survenue dans les 2 ans d'un AVC (hémorragique ou ischémique) ou d'une embolie systémique. Seule la dose de dabigatran a été administrée en insu, la nature du traitement (dabigatran ou warfarine) étant ouverte, d'où un risque de biais de suivi et une possible surestimation de l'efficacité. Le pourcentage moyen de patients ayant un INR dans la zone cible (INR 2-3) a été de 64,4 % (médiane 67 %) dans le groupe warfarine.

L'étude RE-LY a permis de montrer une non-infériorité du dabigatran à la dose de 110mg par rapport à la warfarine, et même une supériorité de la dose de 150mg, mais au prix d'un risque hémorragique. Le dabigatran (aux deux posologies) réduit davantage les

hémorragies intracrâniennes que la warfarine. La réduction de la mortalité toutes causes n'a pas été démontrée. Les principaux résultats sont résumés dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Principaux résultats de l'étude RE-LY : Incidence/an des critères pour les différents bras, avec Risque Relatif (avec intervalle de Confiance à 95%) pour les bras dabigatran versus le groupe warfarine

Critère	Dabigatran 110mg	Dabigatran 150 mg	Warfarine
Critère primaire d'efficacité : AVC ou embolie systémique	1,52% ; Non infériorité vs warfarine RR : 0,91 (0,74 à 1,11) p<0,001	1,11%, Supériorité vs warfarine RR 0,66 (0,53 à 0,82) p<0,001	1,69%
Critère primaire sécurité : hémorragie majeure	2,71% ; Supériorité vs warfarine RR : 0,80 (0,69 à 0,93) p=0,03	3,11% ; Non significatif RR vs warfarine : 0,93 (0,81 à 1,07) p = 0,31	3,36%
Bénéfice clinique net (survenue d'évènements indésirables)	7,09% Non significatif RR vs warfarine : 0,92 (0,84 à 1,02) p=0,10	6,91% Supériorité vs warfarine RR : 0,91 (0,82-1) p = 0,04	7,64%

La méthode de l'étude RE-LY et ses résultats ont fait l'objet de nombreuses critiques^{23 24} :

- L'essai RE-LY étant un essai ouvert, ses résultats sont alors potentiellement biaisés en faveur du dabigatran. Les études similaires concernant les autres AOD ont bien été réalisées en double aveugle.
- Il n'a inclus que 117 patients français (moins de 1% des inclus), rendant difficile l'extrapolation aux patients français
- Le dabigatran est comparé à la warfarine (Coumadine ®), molécule majoritairement prescrite dans le reste du monde, mais en France c'était la fluindione (Previscan®) qui était presque exclusivement utilisée au moment de l'étude, rendant là aussi l'extrapolation difficile (écueil semblable aux autres grandes études internationales)
- On observe un taux anormalement élevé d'hémorragies majeures avec la warfarine (3,36%) par rapport aux taux habituellement publiés dans des études similaires de comparaison avec la warfarine. Ce taux pourrait être expliqué par un pourcentage élevé de patients recevant de l'acide acétylsalicylique en plus de la warfarine. A noter également que seulement 64% des patients sous warfarine avaient un INR dans la zone

cible, et que les résultats peuvent être biaisés si comparés à des patients sous ou surdosés en warfarine

- Les patients de plus de 80 ans n'ont représenté que 16% de l'effectif des inclusions, or on sait que l'incidence de la FANV et de l'AVC augmentent avec l'âge, rendant très importante l'analyse de ses populations fragiles
- Dans les embolies systémiques, il n'a pas été mis en évidence de différence entre le dabigatran et la warfarine
- Pour la mortalité toutes causes, il n'a pas non plus été mis en évidence de différence
- Le nombre total d'infarctus du myocarde (IDM) a été plus élevé avec le dabigatran. L'augmentation était non significative pour la dose de 110 mg et à la limite de la significativité statistique pour la dose de 150 mg.
- L'incidence des hémorragies intracrâniennes était plus faible mais l'incidence des hémorragies intestinales était plus élevée avec le dabigatran, principalement chez les sujets de plus de 75 ans.

Les suites de l'obtention de l'AMM et de l'utilisation du produit ont été marquées par un débat sur le risque hémorragique observé en utilisation réelle. L'âge supérieur à 75 ans, un poids inférieur à 60 kg et une insuffisance rénale chronique augmentent, en effet, le risque de saignement, ce que les prescripteurs ne semblent pas avoir suffisamment pris en compte lors de la première année de commercialisation dans cette indication.

Récemment des études observationnelles « en vie réelle » ont montré des résultats rassurants, en particulier l'étude française ENGEL2 réalisée à partir du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) qui avait pour but de décrire les caractéristiques des patients, la sécurité d'emploi et l'efficacité du dabigatran chez des patients suivis jusqu'à 3 ans. Cette étude conforte le profil d'efficacité et de tolérance hémorragique du dabigatran 110 mg et 150 mg par rapport aux AVK et n'a pas mis en évidence de nouveau signal de surrisque de syndrome coronarien aigu. C'est devant ces nouvelles données et l'existence d'un antidote spécifique que la Commission a décidé en 2020 de placer le dabigatran en médicament de 1^{ère} intention chez les patients atteints de FANV au même titre que les autres AOD.

c. Dabigatran dans le traitement et la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP)

La plus récente extension d'indication du dabigatran concerne le traitement et la prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. Elle repose sur le résultats des essais RE-COVER I²⁵ et RECOVER II²⁶ qui sont des études jumelles, et sur leur extensions RE-MEDY et RE-SONATE²⁷. RE-COVER est un essai comparatif randomisé en double aveugle, dans lequel le dabigatran (à une posologie de 150 mg deux fois par jour pendant 6 mois), a été comparé à la warfarine (INR entre 2 et 3) précédée de 9 jours d'anticoagulation parentérale par une héparine. Le critère principal de jugement de l'étude RE-COVER était l'incidence à 6 mois d'une récurrence symptomatique confirmée de thrombose veineuse profonde (TVP) et les décès reliés.

Il a été observé que le dabigatran est non inférieur aux AVK sur le critère primaire : récurrences de thromboses symptomatiques documentées, létales ou non avec 2,4 % de récurrences dans le groupe dabigatran versus 2,1 % dans le groupe warfarine. Des saignements majeurs ont été notés chez 1,6 % des patients du groupe dabigatran vs 1,9 % dans le groupe warfarine, les seules hémorragies tendant à être augmentées sous dabigatran sont les hémorragies gastro-intestinales. Il n'a pas été montré de différence en termes de mortalité.

Les résultats sont similaires dans les études d'extension de 16 mois RE-MEDY et RE-SONATE²⁷.

La place du dabigatran dans la stratégie thérapeutique n'a pas été évaluée par la Commission de Transparence de la HAS, le laboratoire n'ayant pas déposé de dossier de demande de remboursement dans cette indication¹⁸.

Tableau 4 : Récapitulatif des principales études mondiales menées sur le dabigatran en vue de l'obtention de l'AMM dans ses différentes indications

Indication	Études cliniques
Prévention des ETEV dans la chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou	RE-NOVATE (PTH) ¹⁹ RE-MODEL (PTG) ²⁰
Traitement et prévention de l'AVC et de l'ES dans la FANV	RE-LY ²²
Traitement et prévention secondaire des TVP et des EP	RE-COVER I ²⁵ et II ²⁶ RE-MEDY et RE-SONATE ²⁷

PTH = prothèse totale de hanche ; PTG = prothèse totale de genou

On peut également évoquer l'étude RE-ALIGN²⁸ qui s'est intéressée au traitement par dabigatran chez les porteurs de valves mécaniques, mais qui a été rapidement interrompue en raison d'une augmentation des saignements et des événements thromboemboliques chez cette population de patients.

D. Indications

A sa mise sur le marché, le dabigatran n'avait qu'une seule indication, comme les autres AOD, la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Ses indications ont par la suite été élargies, couvrant celles des AVK.

Le Pradaxa® existe en 3 dosages : 75mg, 110mg et 150mg. Ses indications en France sont ⁶ :
Pour les gélules à 75mg et à 110mg :

- Depuis le 18 Mars 2008 : la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Pour les gélules à 110 mg et 150mg :

- Depuis le 1^{er} Août 2011 : La prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES), chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que :
 - Antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
 - Âge \geq 75 ans
 - Insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq 2)
 - Diabète
 - Hypertension artérielle
- Depuis le 3 juin 2014 : le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte. Cette indication ne dispose pas de remboursement et ne fait pas l'objet d'avis de la Commission de Transparence, le laboratoire n'ayant jamais fait de dépôt de dossier à la HAS.

Dans le **tableau 5** sont résumés les indications et posologies usuelles du dabigatran. Une réduction de dose est recommandée pour les patients à risque hémorragique et il est à noter que le dabigatran est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min)⁹.

Tableau 5 : Indications et posologies usuelles du dabigatran⁹ : les cases colorées correspondent à des patients présentant un risque hémorragique où une réduction de dose est recommandée ou à envisager.

Indication	Posologie du Pradaxa® (Dabigatran)		
	75mg	110mg	150mg
Prévention des ETEV dans la chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou	150 mg / jour en une seule prise (soit 2 x 75 mg) : - IR modérée (ClCr 30-50 ml/min) - traitement concomitant par vérapamil, amiodarone, quinidine - âge ≥ 75 ans 75 mg / jour en une prise : - IR modérée + traitement concomitant par vérapamil	220 mg / jour en une seule prise (soit 2 x 110 mg)	
La prévention de l'AVC et de l'ES dans la FANV		220 mg / jour (soit 110 mg x 2 / j) : - âge ≥ 80 ans - traitement concomitant par vérapamil Diminution de dose à 220 mg / jour, après évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement : - âge de 75 à 80 ans - IR modérée (ClCr 30-50 mL/min) - avec gastrite, œsophagite ou RGO - autres patients présentant un risque augmenté de saignement Pas d'ajustement selon : - poids - IR légère - traitement concomitant par amiodarone ou quinidine	300 mg/ jour (soit 150 mg x 2/j).
Traitement et prévention secondaire des TVP et des EP		Pas d'ajustement selon : - poids - IR légère - traitement concomitant par amiodarone ou quinidine	300 mg/jour (soit 150 mgx2/j) après au moins 5 jours de traitement par anticoagulant parentéral.

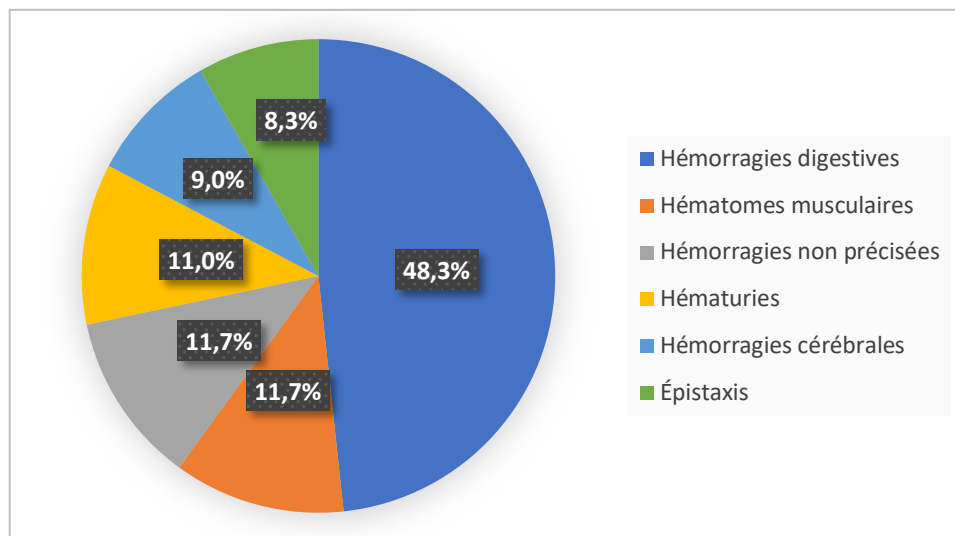
E. Effets indésirables

Au cours des essais cliniques, les événements indésirables enregistrés ont été dominés, comme discuté plus haut, par le risque hémorragique. Globalement, les incidences des événements hémorragiques rapportés au cours des essais cliniques sont comparables entre les AOD et la warfarine. Cependant, il a été observé que le dabigatran était associé à des taux d'hémorragies intracrâniennes plus faibles que la warfarine, et des taux d'hémorragies gastro-intestinales plus élevés^{6 8}.

Les données des Centres Régionaux de Pharmacovigilance publiées par l'ANSM permettent d'avoir une idée des types d'évènements hémorragiques²⁹. Sur la période du 15/12/08 (début de la commercialisation) au 31/08/2013 ils ont analysé l'ensemble des cas graves ou médicalement significatifs transmis par le laboratoire Boehringer Ingelheim ou enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

Ces hémorragies sont représentées par des hémorragies digestives dans 48,3% des cas (388 cas, dont 166 rectorragies et 64 mélémas), des hématomes musculaires ou des hémorragies non précisées (11,7%), des hématuries (11%), des hémorragies cérébrales (9%) et des épistaxis (8,3%) (**Figure 6**). Les hémorragies majeures ont représenté 52% du total mais dans 26% des cas d'autres médicaments suspects étaient associés. L'analyse des médicaments associés retrouve une majorité d'interactions pharmacodynamiques (64% des cas) avec des antiagrégants, des anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS), des anticoagulants ou des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS).

Figure 6 : Types de saignements dus au dabigatran rapportés par les données de la pharmacovigilance entre le 15/12/08 et 31/08/2013²⁹



En dehors du risque hémorragique, d'autres effets indésirables ont été observés au cours des différentes études cliniques et après la mise en place des AOD sur le marché. La liste complète et détaillée est disponible dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)⁶ mais les principaux effets rapportés sont les suivants :

- Des troubles gastro-intestinaux sont fréquemment rapportés : diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsies, nausées, dysphagie

- Des cas d'ulcère de l'œsophage ont été rapportés avec le dabigatran, associés à une mauvaise administration du produit (ouverture de la gélule ou administration avec une faible quantité d'eau)
- Des troubles hépatiques, notamment l'élévation des transaminases hépatiques
- Des cas de thrombopénie, de façon peu fréquente
- Des effets cutanés : de rares cas d'urticaire, rash, prurit, d'angioedèmes et de réactions anaphylactiques

F. Contre-indications

Les contre-indications telles que listées dans les RCP du dabigatran, sont les suivantes⁶ :

- Hypersensibilité à la substance active ou l'un des excipients.
- Insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine <30ml/min)
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, à la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, à une lésion cérébrale ou rachidienne récente, à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artérioveineuses, à un anévrisme vasculaire ou à une anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans les circonstances particulières suivantes : changement de traitement anticoagulant, administration d'une HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel ou administration d'une HNF pendant l'ablation par cathéter de la FANV
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants de la P-gp : le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, la dronadérone et l'association à dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir.
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant

III. Prise en charge du risque hémorragique sous dabigatran

Dans certaines situations, comme lors d'une intervention chirurgicale en urgence chez un patient sous anticoagulant, une complication hémorragique grave ou lors d'un surdosage médicamenteux, l'antagonisation de l'action de dabigatran s'avère vitale. Nous allons passer en revue les moyens disponibles pour la gestion de ce risque hémorragique chez les patients sous dabigatran.

Lors d'une hémorragie, la place principale est accordée aux traitements de soutien et aux mesures non spécifiques. Quel que soit l'anticoagulant, l'approche générale comprend l'arrêt du traitement, la surveillance de l'hémodynamique, la réanimation par utilisation de produits sanguins ou administration de liquides de remplissage, la compression mécanique ou encore une intervention chirurgicale à visée hémostatique. En plus de maintenir la tension artérielle, une réanimation liquidienne favorisera l'élimination rénale des AOD et en particulier du dabigatran³⁰.

La stratégie plus spécifique de réversion du dabigatran, qui s'applique également au contexte de chirurgie urgente ou d'intoxication, s'appuie soit sur la diminution de sa concentration circulante, soit sur la réversion de ses effets anticoagulants soit par la neutralisation de la molécule par un antidote spécifique. Il est important dans tous les cas de s'enquérir de la dernière prise du dabigatran et d'estimer la fonction rénale du patient pour guider la prise en charge.

A. Diminution de la concentration de dabigatran circulant :

L'hémodialyse peut être utilisée pour accélérer l'élimination de la molécule de dabigatran³¹, la molécule étant peu liée aux protéines plasmatiques contrairement aux autres AOD, qui eux, ne sont pas dialysables. Elle réduit effectivement la durée et la sévérité des saignements, cependant sa mise en place est rarement compatible avec le contexte d'urgence.

Le charbon activé est également proposé pour limiter l'absorption digestive du dabigatran, et plus largement des AOD, mais n'a d'intérêt que dans les 6 premières heures suivant la prise³⁰.

B. Réversion de l'effet anticoagulant :

Une autre approche consiste à réduire l'effet anticoagulant du dabigatran par l'administration d'agents hémostatiques non spécifiques tels que les CCP (concentrés de complexe prothrombinique, Kanokad®) ou les CCPa (concentrés de complexe prothrombinique activé, FEIBA®) ou encore le facteur VII activé recombinant (rFVIIa). L'utilisation de ces agents pour corriger l'action coagulante des AOD est hors AMM mais elle était initialement intégrée aux recommandations nationales et internationales³². Aujourd'hui, l'utilisation de rFVIIa n'est plus retenue dans ces recommandations en raison d'un rapport bénéfice risque incertain (risque thrombotique).

L'efficacité de ces agents n'est pas formellement établie. De nombreuses études ont été réalisées, principalement in vitro, chez le volontaire sain ou chez l'animal, mais une méta analyse de 2014³³ avait montré une très grande hétérogénéité des résultats et soulignait une difficulté de leur interprétation. De plus elle mettait en évidence l'absence de corrélation entre la correction des paramètres biologiques et l'arrêt du saignement, rendant difficile toute conclusion définitive sur l'efficacité d'un agent hémostatique non spécifique. Enfin l'utilisation de ces agents expose à un risque thrombotique potentiel non évalué dans ces situations spécifiques³⁴.

C. Mesure spécifique : neutralisation de la molécule

Enfin, la dernière stratégie, et la stratégie de choix, consiste à neutraliser la molécule de dabigatran grâce à un agent neutralisant spécifique, l'idarucizumab (Praxbind®).

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

A. Généralités

En 2016, l'idarucizumab (Praxbind® ; Boehringer Ingelheim)³⁵ a été introduit sur le marché Français. C'est un antidote spécifique réservé à l'usage hospitalier pour la neutralisation immédiate du dabigatran³⁶ indiqué lorsqu'une neutralisation spécifique urgente des effets anticoagulants est nécessaire³⁵. L'idarucizumab est le premier agent de réversion, spécifique à un AOD, à recevoir l'AMM dans l'Union européenne.

La phase I du développement clinique a débuté en septembre 2012, initiée par Boehringer Ingelheim, le même laboratoire qui a développé et commercialisé le dabigatran. En juin 2014, la FDA (Food and Drug Administration) a accordé à la molécule le label «breakthrough therapy » (thérapie de pointe) dans le but d'accélérer son développement.

Le Praxbind® a bénéficié d'une procédure d'évaluation accélérée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour l'octroi de son AMM européenne en novembre 2015. En France, l'idarucizumab a d'abord bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de novembre 2015 à février 2016, puis il a été disponible dans les hôpitaux en mars 2016. Son utilisation est réservée à l'usage hospitalier en situation d'urgence.

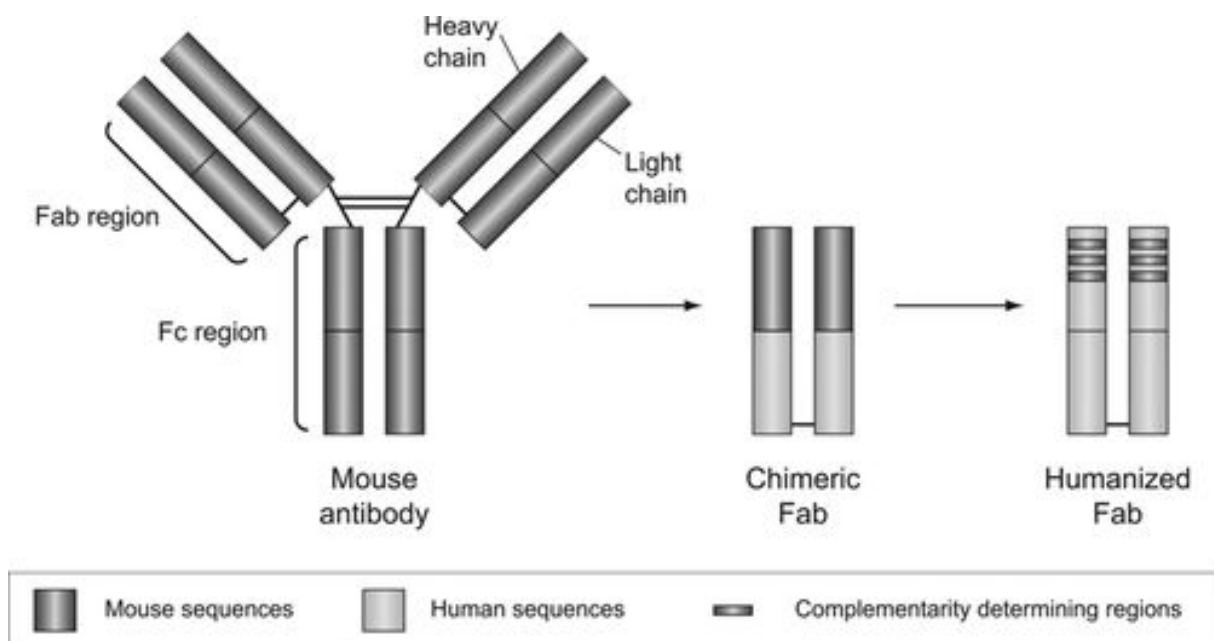
L'arrivée du Praxbind® sur le marché, ainsi que les études observationnelles rassurantes, ont contribué à réévaluer à la hausse le SMR du dabigatran dans la prise en charge de la FANV¹⁸. Il est désormais un médicament de première intention au même titre que les autres AOD chez les patients atteints de FANV. Il est actuellement l'AOD le moins prescrit en France mais l'arrivée d'un antidote spécifique pourrait impacter la stratégie thérapeutique et possiblement augmenter sa prescription.

B. Structure moléculaire et développement

L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé qui se lie au dabigatran et le neutralise. Il est obtenu à partir d'un anticorps murin (de souris) dit humanisé, signifiant qu'il a été développé grâce à des techniques recombinantes de génie génétique³⁷.

La première étape du développement de l'idarucizumab a consisté à immuniser des souris avec des haptènes dérivés du dabigatran pour produire des anticorps dirigés contre ce dernier. Les anticorps monoclonaux résultants présentant la plus forte affinité pour le dabigatran ont été sélectionnés et le fragment de liaison à l'antigène (Fab) a été isolé (**Figure 7**). Les séquences de protéines murines ont été remplacées par des séquences humaines, d'abord dans la région constante résultant en un fragment d'anticorps chimérique (Fab chimérique), puis dans la région variable, résultant au produit final le fragment d'anticorps humanisé (Fab humanisé). Ce fragment d'anticorps humanisé a ensuite été exprimé dans une lignée cellulaire de mammifère en utilisant des technologies d'ADN recombinant.

Figure 7 : Développement de l'idarucizumab, d'après d'Eikelboom et al (2015)³⁷. La région de liaison à l'antigène (Fab) est composée d'une chaîne légère et lourde et contient la partie qui se lie au dabigatran. Il contient également une région constante qui, lorsque les séquences murines sont remplacées par des séquences humaines, est appelée Fab chimérique. L'humanisation de la partie variable conduit au fragment d'anticorps humanisé (Fab humanisé)



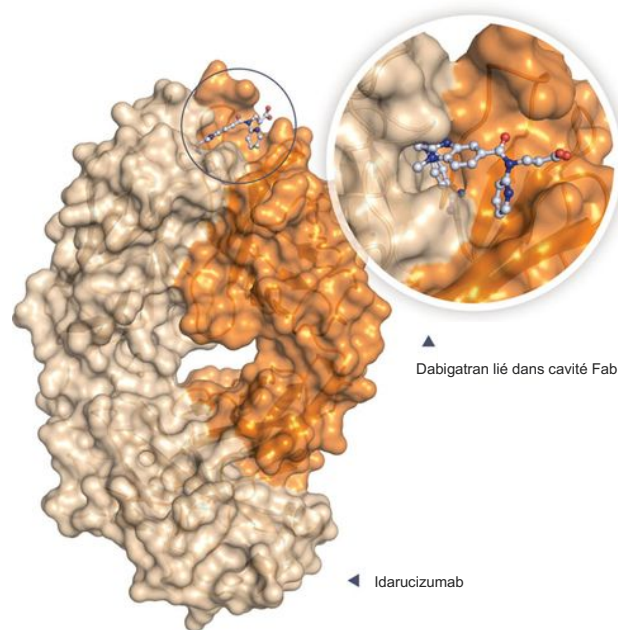
C. Mécanisme d'action :

L'idarucizumab se lie au dabigatran de façon spécifique avec un rapport stœchiométrique de 1:1 et une affinité 350 fois supérieure à celle du dabigatran pour la thrombine³⁶ (**Figure 8**). L'idarucizumab se lie également aux métabolites actifs du dabigatran,

au dabigatran lié à des protéines, et au dabigatran lié à la thrombine. Une fois que le dabigatran est complexé à l'idarucizumab, ses effets anticoagulants sont neutralisés. La liaison est presque irréversible et le complexe dabigatran - idarucizumab est principalement décomposé et excrété par les reins.

L'idarucizumab n'a pas d'activité anticoagulante ou procoagulante intrinsèque et n'agit pas non plus sur l'agrégation plaquettaire³⁶. Enfin, de par sa spécificité, il ne neutralise pas les autres AOD.

Figure 8 : Représentation 3D de la fixation du dabigatran à l'idarucizumab traduit à d'après d'Eikelboom et al (2015)³⁷. Lorsque le dabigatran est lié dans la cavité Fab, seulement 20% de la molécule est exposée et elle ne dépasse pas du site de liaison. (Fab = « *fragment antigen binding* » soit le site de liaison avec l'antigène)



D. Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques ont été étudiées au cours des études de phase I. Les principaux résultats sont présentés dans les RCP du Praxbind®³⁸.

a. Distribution

L'idarucizumab présente une cinétique multiphasique et une distribution extravasculaire limitée. Après une injection de 5g le volume de distribution a été estimé à 8,9L³⁷.

b. Métabolisme

Plusieurs voies ont été décrites comme contribuant au métabolisme de l'anticorps. Elles consistent toutes à sa biodégradation en petits peptides ou acides aminés qui sont ensuite réutilisés dans la synthèse générale des protéines.

c. Élimination

L'idarucizumab disparaît très rapidement de la circulation sanguine, et moins de 4 pour cent de la concentration maximale subsiste après 4 heures³⁹. Après administration intraveineuse de 5 g d'idarucizumab, 32,1 % de la dose ont été récupérés dans l'urine sur une durée de recueil de 6 heures et moins de 1 % au cours des 18 heures suivantes. Le reste est supposé avoir été éliminé par catabolisme protéique, principalement dans les reins.

Son petit volume de distribution (8,9L)³⁷ et son élimination rapide par voie rénale caractérisent sa pharmacocinétique entraînant une demi-vie d'élimination de 45 minutes³⁹.

Une protéinurie transitoire a été observée après le traitement par idarucizumab³⁸. Cette protéinurie est une réaction physiologique à la surcharge rénale en protéines après un bolus ou une administration rapide du Praxbind®. Elle est survenue environ 4 h après l'administration d'idarucizumab et a été normalisée dans les 12 à 24 heures suivantes. Dans quelques cas isolés, la protéinurie transitoire a persisté pendant plus de 24 heures.

Concernant les patients insuffisants rénaux, il a été estimé que l'exposition moyenne à l'idarucizumab augmentait de 38 % chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (ClCr 50 à < 80 ml/min), de 90 % en cas d'insuffisance rénale modérée (30 à < 50 ml/min) et de 146 % en cas d'insuffisance rénale sévère (< 30 ml/min)³⁸. Dans la mesure où le dabigatran est également principalement excrété par les reins, des augmentations de l'exposition au dabigatran

sont également observées en cas d'altération de la fonction rénale et il a été conclu que l'insuffisance rénale n'avait pas de conséquences sur l'effet de réversion de l'idarucizumab.

Aucun impact de l'insuffisance hépatique n'a été observé sur la pharmacocinétique de l'idarucizumab.

E. Indications

L'idarucizumab est un antidote spécifique du dabigatran, indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa® lorsqu'une neutralisation spécifique rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire³⁸ :

- en cas de chirurgie ou d'intervention d'urgence ;
- en présence d'hémorragie incontrôlée ou menaçant le pronostic vital.

Il est présenté sous forme de flacon de 50ml, contenant 2,5 mg d'idarucizumab. La posologie est de 5 g (2 ampoules de 2,5 g) administré par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus.

Le traitement par dabigatran peut être réintroduit 24 heures après l'administration de Praxbind® ou un autre traitement antithrombotique (héparines de bas poids moléculaire, par exemple) peut être commencé à tout moment si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue. En effet l'absence de traitement antithrombotique expose les patients au risque thrombotique lié à leur maladie ou affection sous-jacente.

F. Efficacité et sécurité clinique

a. *Généralités*

De nombreuses études ont été réalisées concernant l'efficacité et la sécurité du Praxbind®, d'abord in vitro³⁶⁴⁰ puis in vivo sur l'animal^{36 41 42 43} et ensuite sur l'homme^{39 44 45 46}. Elles ne seront pas décrites ici.

En France, la demande d'AMM par le laboratoire s'est basée sur les résultats de trois études de Phase I et sur une étude pivot de Phase III (RE-VERSE AD)^{47 48}. Ce sont les résultats de cette étude pivot qui vont être détaillés.

b. Etude RE-VERSE AD

L'étude pivot REVERSSal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran (RE-VERSE AD)⁴⁸ est la première étude de phase III évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab. L'objectif de cet essai est donc d'examiner l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab pour neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran chez des patients présentant des saignements incontrôlables, qui menacent leur pronostic vital ou nécessitant une chirurgie urgente ou une procédure invasive pour laquelle une hémostase stable est requise.

Cette étude a été confiée au Professeur Charles Pollack et son équipe, et lancée en mai 2014. Des résultats préliminaires avaient d'abord été présentés au congrès de la Société Internationale sur la Thrombose et l'Hémostase (ISTH) à Toronto en juin 2015 et publiés simultanément dans le New England Journal of Medicine⁴⁹. C'est notamment sur ces résultats préliminaires que s'appuyaient l'obtention d'une ATU, puis l'AMM définitive en France. Les résultats finaux quant à eux ont été présentés plus récemment, au Congrès 2017 de l'ISTH à Berlin, et publiés simultanément également dans le New England Journal of Medicine⁴⁸.

Description de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, non comparative, multicentrique et internationale.

Méthodologie

Cette étude comprend deux groupes, le groupe A et le groupe B, de sujets âgés d'au moins 18 ans, placés sous dabigatran et nécessitant une neutralisation de leur anticoagulation. Les sujets du groupe A présentaient un saignement incontrôlable ou menaçant le pronostic vital. Ceux présentant un saignement mineur pouvant être contrôlé avec des soins de soutien, ceux ne présentant pas de signe de saignement et ceux avec une hypersensibilité connue au médicament étudié ont été exclus. Les patients du groupe B sont ceux nécessitant une chirurgie

ou une procédure invasive qui ne peut pas être retardée de plus de huit heures et pour laquelle une hémostase normale est requise. Les sujets nécessitant une procédure ou une chirurgie élective, ceux nécessitant une procédure engendrant un faible risque de saignement et ceux avec une hypersensibilité connue au médicament étudié ont été exclus.

Les sujets des deux groupes reçoivent le même traitement c'est à dire une dose fixe de 5g d'idarucizumab intraveineux, en deux perfusions de 50 ml contenant chacune 2,5 g d'idarucizumab, administrées dans un intervalle de temps maximal de 15 minutes. Cette dose standard d'idarucizumab de 5g a été calculée pour neutraliser complètement le 99^{ème} percentile des concentrations de dabigatran plasmatiques observées à des doses thérapeutiques dans l'étude de phase III RE-LY²² du dabigatran⁵⁰.

Objectifs de l'étude RE-VERSE AD

L'objectif primaire de l'essai porte sur l'efficacité du Praxbind® et consiste à observer la neutralisation du dabigatran. Cette réversion est déterminée directement après la première perfusion, puis pendant les quatre heures qui suivent la deuxième perfusion. L'effet anticoagulant est mesuré par le dosage du dabigatran (lié et non lié) par spectrométrie de masse parallèlement à la mesure de l'effet anticoagulant par le temps de thrombine dilué (dTT) ou par le temps d'écarine (ECT). Pour chaque patient, l'efficacité de l'idarucizumab a ainsi été évaluée sur la base des modifications des tests de la coagulation et le dosage du dabigatran non lié (mesures avant/après).

Les objectifs secondaires de l'étude incluait des critères cliniques : notamment délai d'arrêt du saignement pour les patients du groupe A et qualité de l'hémostase pour le groupe B. De plus pour les deux groupes, l'incidence d'événements indésirables ainsi que celle des événements thrombotiques et des décès ont été monitorées jusqu'à 90 jours après l'administration d'idarucizumab.

Résultats :

503 patients ont été enrôlés dans 173 hôpitaux de 39 pays différents. 301 ont été inclus dans le groupe A (60 %) et 202 dans le groupe B (40 %). La moyenne d'âge des sujets était de 78 ans, et plus de 95 % d'entre eux prenaient du dabigatran dans un contexte de FA. Le temps

médian entre la dernière prise de dabigatran et la première perfusion d'idarucizumab était de 14,6 heures pour le groupe A, et de 18 heures pour le groupe B. De plus 43,3 % des patients avaient une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min d'après la formule de Cockcroft et Gault.

En ce qui concerne le groupe A, 137 patients y ont été inclus après une hémorragie gastro-intestinale (45,5 %), 98 présentaient une hémorragie intracrânienne (32,6 %), et 78 présentaient un saignement post-traumatique (25,9 %). Les autres présentaient des hémorragies intraoculaires, rétro péritonéales, intramusculaires ou autres (**Tableau 6**). Les saignements ont été jugés majeurs ou mettant en jeu le pronostic vital pour 265 patients (85 %) et ont requis une intervention chirurgicale pour 61 d'entre eux (20,3 %). De plus 114 patients (37,9 %) ont présenté une instabilité au niveau hémodynamique à leur entrée.

Tableau 6 : Types de saignements dans le groupe A de l'étude RE-VERSE AD⁴⁸

Indication	Groupe A (N=301) n de patients (%)
Saignement	
Intracrânien	98 (32,6)
Subdural	39 (13,0)
Subarachnoïdien	26 (8,6)
Intracérébral	53 (17,6)
Gastro intestinal	137 (45,5)
Bas	47 (15,6)
Haut	52 (17,3)
Non identifié	42 (14,0)
Intramusculaire	9 (3,0)
Rétro péritonéal	10 (3,3)
Intra pericardique	7 (2,3)
Intra articulaire	5 (1,7)
Intra oculaire	1 (0,3)
Autre	52 (17,3)
Non identifié	4 (1,3)
Post traumatique	78 (25,9)

Sur les 202 patients composant le groupe B, 197 ont pu bénéficier de l'intervention chirurgicale prévue initialement (97,5 %). 49 d'entre eux présentaient une condition ou infection abdominale (24,3 %), 41 présentaient une fracture ou une arthrite septique de la hanche ou du fémur (20,3 %), 37 présentaient une condition cardiovasculaire particulière (18,3 %). Le reste des indications sont présentées dans le **Tableau 7**.

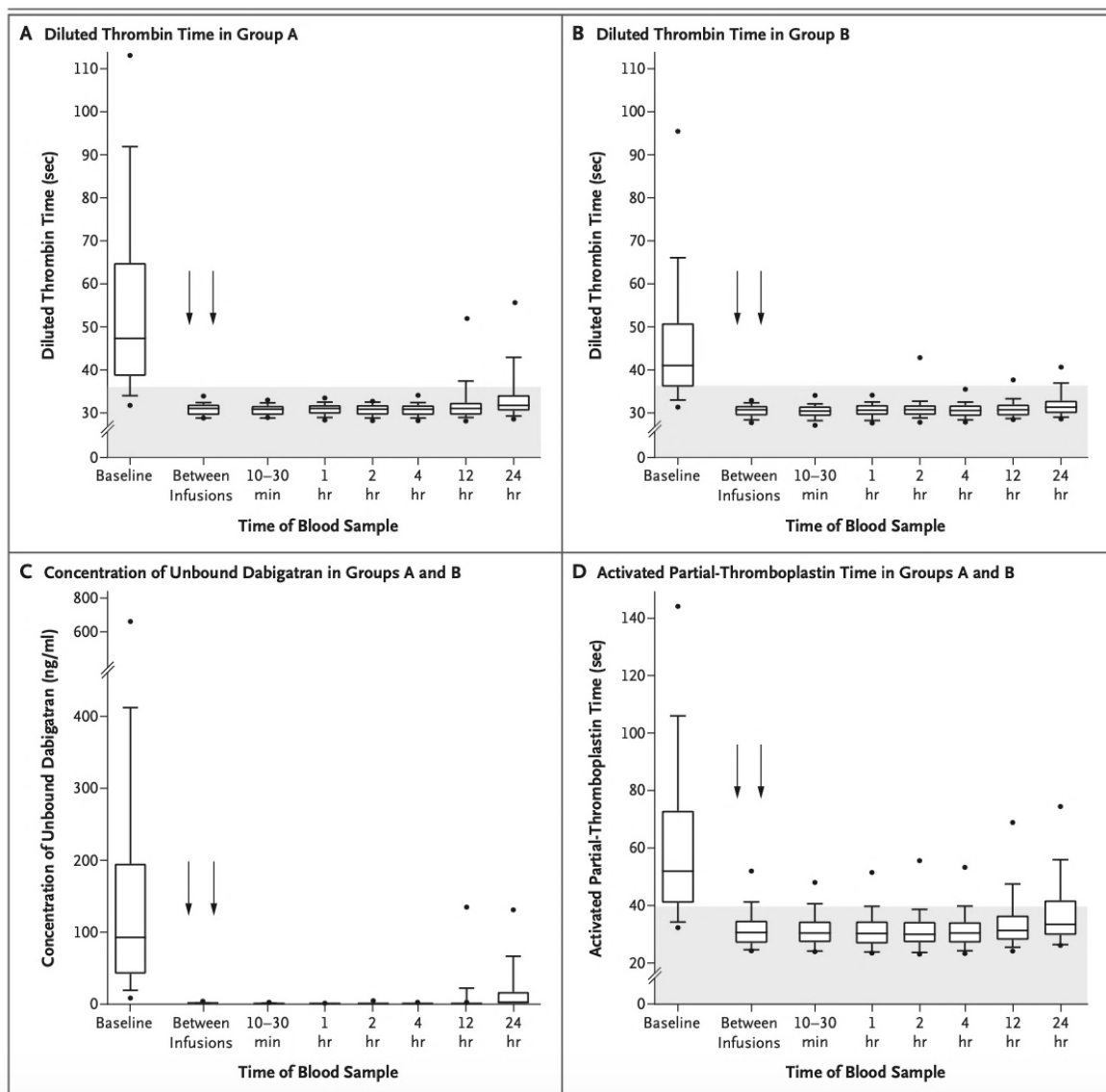
Tableau 7 : Indications des chirurgies ou interventions urgentes dans le groupe B de l'étude RE-VERSE AD⁴⁸

	Groupe B (N=202) n de patients (%)
Indication chirurgicale	
Affection abdominale : hernie, infection péritonéale	49 (24,3)
Fracture ou arthrite septique du genou ou hanche	41 (20,3)
Affection cardiovasculaire : implantation de pacemaker, anévrisme	37 (18,3)
Affection du système nerveux central : craniotomie	17 (8,4)
Affection pancréatique ou hépatobiliaire : cholécystite, cholangite	14 (6,9)
Affection respiratoire : trauma thoracique	14 (6,9)
Affection aiguë rénale ou urinaire	11 (5,4)
Septicémie ou sepsis	8 (4,0)
Affection dermatologique : abcès, hématome	6 (3,0)
Complications post opératoires	3 (1,5)
Affection gynécologique	1 (0,5)
Overdose délibérée	1 (0,5)

La réversion de l'anticoagulation, évaluée à partir des temps de coagulation dTT et ECT, a été observé chez 100% des patients évaluable et a été mise en évidence immédiatement après l'administration de Praxbind® et s'est maintenue pendant 24 heures chez la plupart des patients (**figure 9**). La réversion était indépendante de l'âge, du sexe, de la fonction rénale et de la concentration de dabigatran à l'inclusion. Une dose unique de 5 g de Praxbind® a été suffisante chez 98 % des patients. Huit patients ont reçu une dose supplémentaire et un, deux doses supplémentaires d'idarucizumab.

Les concentrations de dabigatran non lié étaient en corrélation avec les résultats des tests de coagulation. La concentration initiale médiane de dabigatran non lié était de 110 ng/ml dans le groupe A et de 73,6 ng par millilitre dans le groupe B; après l'administration d'idarucizumab, la concentration était de 20 ng par millilitre ou moins chez tous les patients sauf trois. Toutefois à cette concentration une altération majeure de l'hémostase a été jugée peu probable, car les temps de coagulation correspondants étaient égaux ou inférieurs à la limite supérieure de la normale.

Figure 9 : Évolution des concentration de dabigatran non lié, du temps de thrombine diluée et du TCA chez les patients des groupes A et B, avant et après injection d'idarucizumab dans REVERSE AD⁴⁸ : Les flèches indiquent le moment des deux perfusions d'idarucizumab. Les données sont présentées sous forme de graphiques en boîtes et moustaches, dans lesquels le haut et le bas des rectangles indiquent respectivement les 75ème et 25ème percentiles ; les lignes horizontales dans les rectangles indiquent le 50e percentile ; les lignes au-dessus et au-dessous des rectangles indiquent les 90ème et 10ème percentiles, respectivement ; et les points au-dessus et au-dessous des lignes indiquent respectivement les 95ème et 5ème percentiles. Les zones ombrées représentent les plages normales pour chacune des mesures.



Plus de 50% des patients ont reçu en parallèle un traitement de soutien, essentiellement des concentrés de globules rouges. Des facteurs de la coagulation, CCP ou rFVIIa, ont été administrés à 5,8% des patients (7% dans le groupe A) et l'acide tranexamique à 8,5% des patients (11,6% dans le groupe A). Une dialyse a été mise en place pour 7,4% des patients.

Chez les patients présentant une hémorragie aiguë (Groupe A), il a fallu une durée médiane de 2,5 heures pour arrêter l'hémorragie selon les médecins évaluateurs ; et chez les patients nécessitant une intervention chirurgicale ou une procédure en urgence (Groupe B), les procédures requises ont pu être démarrées après un délai médian de 1,6 heure. L'hémostase peropératoire chez ces patients a été décrite par le chirurgien comme normale dans 93,4% des cas.

Mortalité

Les taux de mortalité à 90 jours est de 18,8% dans le Groupe A et de 18,9% dans le Groupe B. En particulier il a été observé une mortalité de 24,5% pour les patients pris en charge pour une hémorragie intracrânienne et de 16% pour ceux présentant une hémorragie gastro-intestinale. Près de la moitié des décès sont survenus dans les 5 premiers jours. Néanmoins chacun de ces décès a pu être attribué à une complication de la cause d'hospitalisation ou associé à des comorbidités.

Évènements thrombotiques

À 90 jours, des événements thrombotiques sont survenus chez 6,3% des patients du Groupe A et chez 7,4% des patients du Groupe B, ce qui d'une part, est concordant avec des taux déjà rapportés après des interventions chirurgicales majeures ou une hospitalisation pour hémorragie incontrôlée^{51 52}, et d'autre part, qui a pu être attribué à la pathologie médicale sous-jacente du patient.

Effets indésirables

Aucun événement indésirable grave lié à la molécule n'a été observé dans cette étude

Limites de l'étude

La principale limite de cette étude est l'absence de groupe témoin traité par exemple par concentrés de complexe prothrombinique (CCP). Les auteurs soulignent qu'il est recommandé d'utiliser des CCP pour l'inversion du dabigatran si l'idarucizumab n'est pas disponible mais que les preuves de leur efficacité sont limitées.

De plus, l'évolution du saignement dans les hémorragies intracrâniennes n'a pas été évaluée car des imageries cérébrales n'étaient pas mandatées dans l'étude.

G. Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'a été identifié lors de l'utilisation de l'idarucizumab dans les différentes études évaluant son innocuité³⁸. Comme il est très spécifique du dabigatran, des effets indésirables sont peu probables³⁶.

Cependant on retrouve dans les RCP du Praxbind®³⁸ des mises en garde et des précautions d'emploi concernant :

- Un risque d'hypersensibilité à la molécule ou un de ses excipients : en cas de survenue d'une réaction allergique l'administration doit être immédiatement arrêtée
- L'administration chez des patients intolérants au fructose : en effet la dose recommandée de Praxbind contient 4g de sorbitol, qui chez ces patients peut être responsable d'hypoglycémie, d'hypophosphatémie, d'acidose métabolique, d'hyperuricémie, ou encore d'insuffisance hépatique aigue. Le bénéfice de l'administration du Praxbind® chez ces patients doit être soigneusement étudié et s'il est utilisé des soins intensifs sont nécessaires pendant la période d'exposition à l'idarucizumab et dans les 24 heures suivantes.
- Un risque d'évènement thromboembolique lié à la maladie sous-jacente : la reprise du traitement anticoagulant doit être considérée dès que possible
- Une protéinurie transitoire physiologique : ce n'est pas un signe d'atteinte rénale et cette protéinurie doit être prise en compte en cas de test urinaire.

H. Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction de l'idarucizumab avec d'autres médicaments n'a été réalisée compte tenu de son profil pharmacocinétique et de sa grande spécificité de fixation au dabigatran. Des interactions cliniquement pertinentes avec d'autres médicaments ont été jugées peu probables³⁶.

De plus les études précliniques sur l'idarucizumab ont montré qu'il n'y avait pas d'interactions avec^{38 42 53} :

- les expandeurs du volume plasmatique
- les concentrés de facteurs de coagulation, tels que les concentrés de complexe prothrombinique, les CCP activés et le facteur VIIa recombinant.
- d'autres anticoagulants (autres inhibiteurs de thrombine, les inhibiteurs du facteur Xa, les héparines de bas poids moléculaire, les antagonistes de la vitamine K, l'héparine non fractionnée).

I. Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication décrite à l'administration d'idarucizumab³⁸.

J. Aspect médico-économique

Le coût de deux flacons de Praxbind® de 2,5g, soit une administration est de 1500 euros au CHU de Montpellier.

Pour comparaison, le prix des deux autres thérapies disponibles :

- CCP : 500 UI : 145 euros
- CCPa : 500 UI : 475 euros ; 1000 UI : 950 euros

Sachant que la posologie proposée par le Groupe d'Intérêt pour l'Hémostase Périopératoire (GIHP)³⁴ des CCP est de 25-50 UI/kg et celle du FEIBA est de 30-50 UI/kg, pour un adulte de 70kg en prenant une posologie de 50 UI/kg soit 3500 UI cela revient à :

- 1015 euros pour l'administration de CCP (7 flacons)
- 3325 euros pour l'administration de CCPa (3 flacons de 1000 UI et 1 flacon de 500 UI).

Malheureusement les études médico-économiques manquent pour évaluer l'impact du Praxbind®. Il faudrait également prendre en compte la durée d'hospitalisation et la morbi-mortalité en comparaison aux autres thérapies.

K. Effet rebond

La dose standard d'idarucizumab de 5 g a été calculée pour neutraliser complètement le 99^{ème} percentile des concentrations de dabigatran plasmatique observées à des doses thérapeutiques dans l'étude de phase III RE-LY du dabigatran . Cette dose s'est avérée suffisante pour éliminer définitivement le dabigatran plasmatique libre chez la plupart des patients dans l'étude de phase III sur l'idarucizumab, RE-VERSE AD⁴⁸, qui comprenait des patients traités par dabigatran présentant des saignements sévères ou nécessitant une intervention chirurgicale en urgence. Cependant, pour un sous-groupe de patients présentant des taux de dabigatran plus élevés, la dose d'idarucizumab a été insuffisante pour inverser les effets du dabigatran. En effet chez 3 patients une inversion initiale incomplète a été observée et chez 114 patients sur 497 (23%), un rebond de concentration de dabigatran est survenu dans les premières 24 heures, majoritairement après 12h. Néanmoins, cette élévation a été associée à des saignements chez seulement 10 patients. Il est à noter qu'après 24h aucune surveillance n'a été réalisée.

Ces résultats peuvent être expliqués d'une part, par le fait que la dose nécessaire d'idarucizumab dépend des taux de dabigatran, qui peuvent être fortement augmentés en cas de surdosage ou d'accumulation par insuffisance rénale, et d'autre part, par le fait que le dabigatran a un volume de distribution environ 10 fois supérieur à celui de l'idarucizumab (les volumes de distribution sont de 50-70L et 8,9L respectivement)³⁷ et qu'il retourne dans la circulation sanguine à partir des compartiments extravasculaires après l'administration d'idarucizumab. Si l'idarucizumab est saturé de dabigatran ou éliminé de la circulation sanguine, un effet rebond peut se produire⁴⁴.

De nombreux cas publiés confirment l'existence à la fois d'une neutralisation initiale insuffisante et d'un effet rebond, et certains avec une issue fatale. Récemment une revue de la littérature a été réalisée par l'équipe de Athavale. *et al.*⁵⁴, couvrant la période de 2015 à Octobre 2019. Sur 240 cas publiés de patients ayant reçu de l'idarucizumab, 33 ont eu un rebond de concentration de dabigatran. Le délai médian d'apparition de ce rebond était de 22 h,

généralement observé dans les 6 à 24 h mais pouvant aller jusqu'à 72 h. Seuls 10 patients ont reçu une administration répétée de Praxbind® en raison de cet effet rebond. Enfin, ils mettent en évidence qu'une concentration initiale de dabigatran supérieure à 285 ng/ml ainsi qu'une fonction rénale altérée étaient plus susceptibles de favoriser un effet rebond.

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Praxbind®³⁸ :

« L'administration d'une deuxième dose de 5 g d'Idarucizumab peut être réalisée dans les cas suivants :

- Réapparition d'un saignement cliniquement pertinent en même temps qu'un allongement des temps de coagulation, ou
- Lorsqu'un nouveau saignement risque de menacer le pronostic vital et qu'un allongement des temps de coagulation est observé, ou
- Patient nécessitant une deuxième intervention chirurgicale ou des procédures urgentes alors que les temps de coagulation sont allongés. »

Les dernières recommandations du GIHP³⁴ préconisent de mesurer la concentration de dabigatran avant et 12 à 18h après la première administration de praxbind® afin de déterminer s'il est légitime d'administrer une nouvelle dose de 5g d'idarucizumab.

V. Recommandations de prise en charge du risque hémorragique sous dabigatran

A. Prise en charge des hémorragies chez les patients traités par dabigatran

La prise en charge d'une hémorragie dépendra de la gravité de cette dernière. Les recommandations pour la pratique clinique HAS/Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) 2008⁵⁵, ont défini les hémorragies graves par la présence d'au moins un des critères suivants :

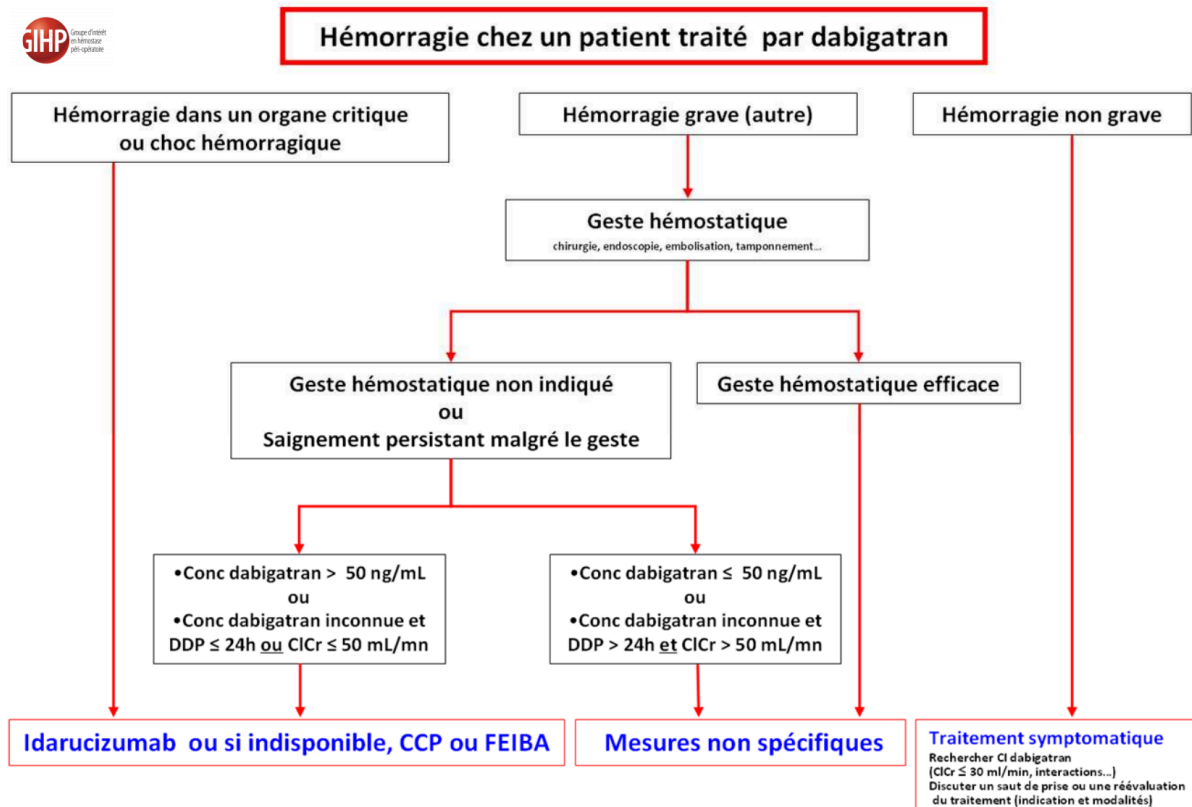
- « hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- instabilité hémodynamique : Pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou pression artérielle moyenne (PAM) < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- nécessité d'un geste hémostatique 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 et rétropéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose. »

Néanmoins cette définition de l'HAS de l'hémorragie grave concerne les hémorragies sous AVK, et met par exemple au même niveau les hémorragies intracérébrales et les hématomes profonds (cela tenait entre autres à la demi-vie longue des AVK). Compte tenu des différences pharmacocinétiques entre les AVK et les AOD, le GIHP propose de séparer les chocs hémorragiques et hémorragies dans un organe critique (intracrânien, oculaire, intraspinal) des autres hémorragies graves.

En l'absence de critère de gravité l'hémorragie est considérée comme non grave.

La **figure 10** détaille la prise en charge proposée par le GIHP³⁴ d'une hémorragie chez un patient traité par dabigatran. Dans tous les cas, un dosage de la concentration plasmatique de dabigatran et une évaluation de la fonction rénale doivent être réalisés. Un geste hémostatique doit être privilégié et associé à un traitement symptomatique de l'hémorragie.

Figure 10 : Prise en charge des hémorragies chez les patients traités par dabigatran selon les propositions du GIHP de 2016³⁴ La posologie des CCP est de 50 UI/kg et celle du FEIBA (CCPa) est à 30-50 UI/kg.



(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; ClCr: Clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique)

B. Prise en charge des patients traités par dabigatran pour un geste invasif urgent

Le raisonnement dans la prise en charge d'un patient sous dabigatran devant subir un geste chirurgical urgent repose sur le dosage de la concentration du dabigatran ou, quand il n'est pas disponible, sur la fonction rénale (clairance de la créatinine) et la date de la dernière prise. On peut réaliser le geste sans délai :

- lors d'une chirurgie à risque hémorragique faible
- lorsque la concentration de dabigatran est ≤ 50 ng/ml lors d'une chirurgie à risque hémorragique élevé (ou lorsque le délai de la dernière prise est supérieur à 24 h avec une clairance de la créatinine supérieure à 50ml/min.)
- lorsque la concentration de dabigatran est ≤ 30 ng/ml lors d'une chirurgie à risque hémorragique très élevé

Dans tous les autres cas la prise en charge dépend de l'urgence de la situation et repose sur l'administration de Praxbind® si une neutralisation du dabigatran est nécessaire. L'utilisation de CCP ou FEIBA (CCPa) est possible si l'idarucizumab n'est pas disponible. La **figure 11** détaille la prise en charge proposée par le GIHP³⁴ dans le cadre d'un geste invasif urgent et la **figure 12** détaille les conditions de réalisation d'une analgésie ou anesthésie dans ce cadre.

Figure 11 : Prise en charge des patients traités par dabigatran pour un geste invasif urgent selon les propositions du GIHP de 2016³⁴. La posologie des CCP est 25-50 UI/kg et celle du FEIBA est à 30-50 UI/kg

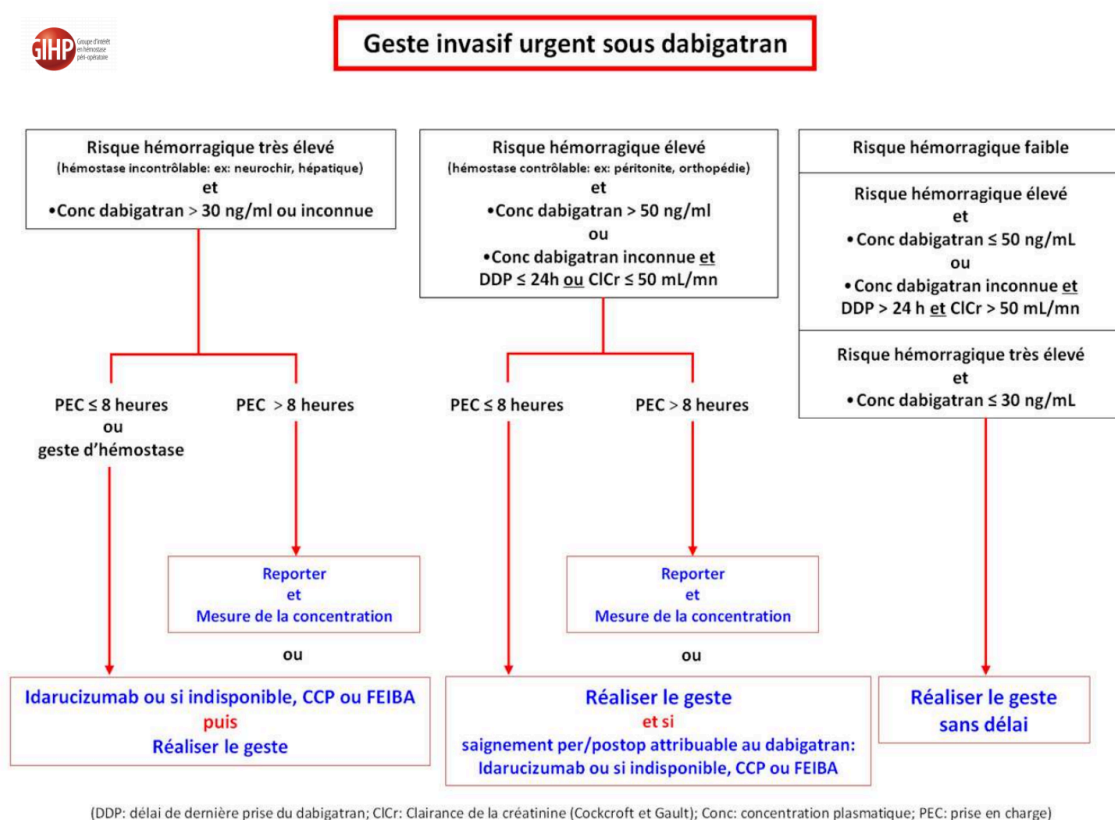
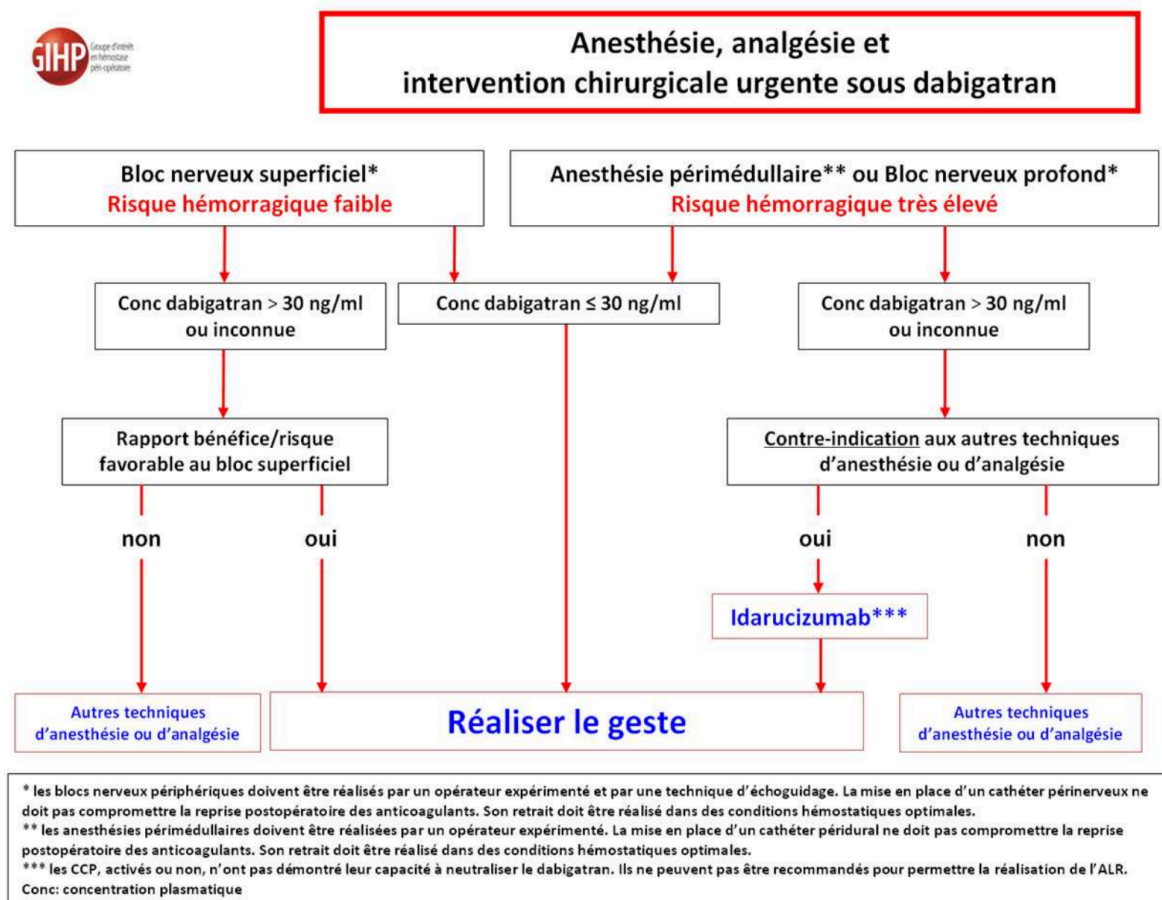


Figure 12 : Anesthésie, analgésie et intervention chirurgicale urgente sous dabigatran selon les recommandations du GIHP de 2016³⁴



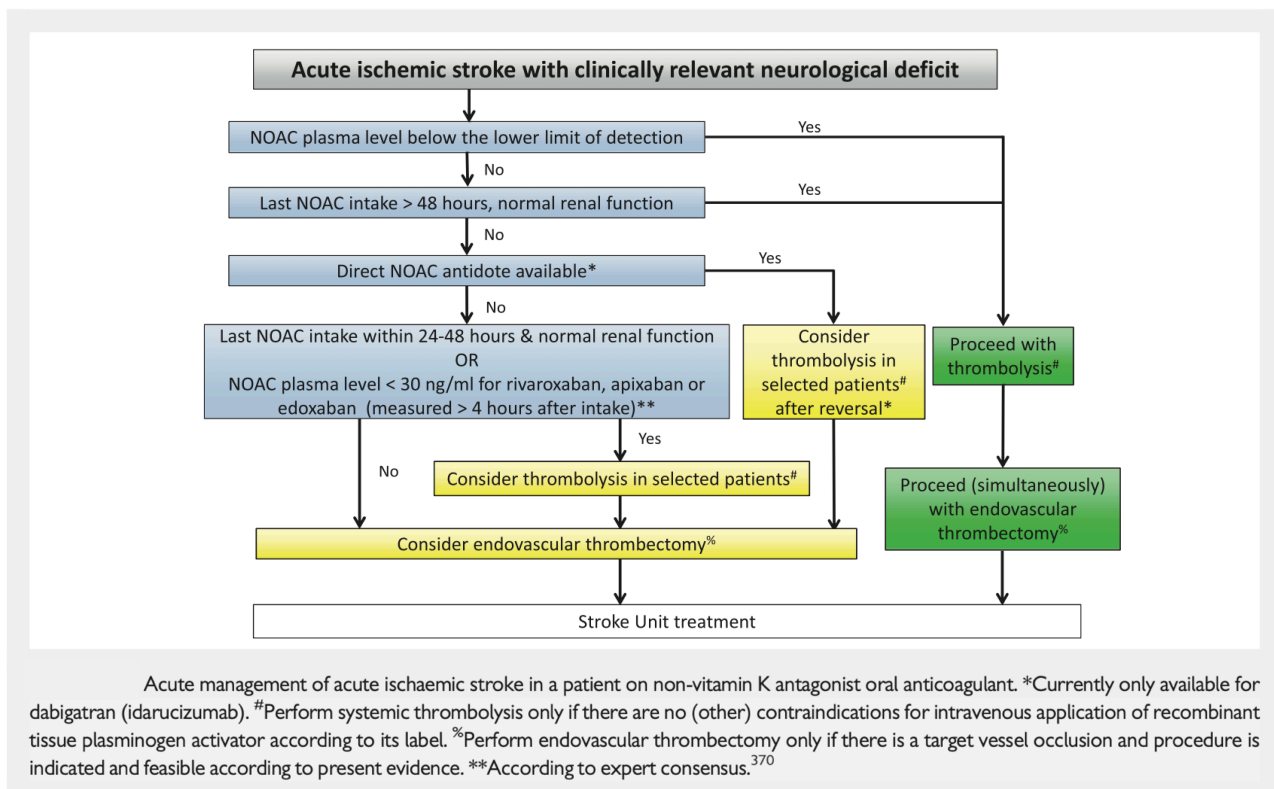
C. Prise en charge avant thrombolyse ou thrombectomie

Aujourd'hui, la prise en charge des AVC ischémiques aigus repose sur une thrombolyse intraveineuse. Cet acte consiste à injecter dans un délai de 4h30 après l'apparition des premiers signes un produit qui va désagréger le caillot obstruant l'artère et permettre que le sang circule à nouveau. Depuis quelques années une seconde technique a été mise au point, la thrombectomie mécanique. Il s'agit d'un geste de neuroradiologie interventionnelle qui consiste à extraire le caillot de façon mécanique avec un dispositif médical spécifique. Son efficacité a été reconnue dans un délai de 6 heures après le début des symptômes, soit d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse, soit en recours après échec d'un traitement par thrombolyse intraveineuse, soit seule en cas de contre-indication à la thrombolyse intraveineuse⁵⁶.

Ces gestes à haut risque hémorragique sont contre indiqués chez les patients sous anticoagulants. Le GIHP³⁴ n'aborde pas le cas particulier de l'accident vasculaire cérébral mais des recommandations nationales (par la Société Française Neuro Vasculaire et le Groupe Français sur l'Hémostase et la Thrombose(GFHT))⁵⁷ et internationales⁵⁸ existent pour ce cas particulier de besoin de réversion avant une thrombolyse ou une thrombectomie. Dans la **figure 13** est détaillée la prise en charge proposée par l'Association Européenne du Rythme Cardiaque (EHRA) en 2018.

La thrombolyse est contre indiquée dans les 24h après la prise d'un AOD, voire plus selon la fonction rénale du patient. Le cas est différent pour le dabigatran en raison de la disponibilité du Praxbind®. Après neutralisation du dabigatran et évaluation de l'état de la coagulation, la thrombolyse intraveineuse semble faisable et sûre selon des séries de cas publiés^{59 60 61}.

Figure 13 : Prise en charge de l'AVC ischémique aigu chez un patient sous AOD⁵⁸



VI. Place de la biologie médicale

A. Tests d'hémostase classiques

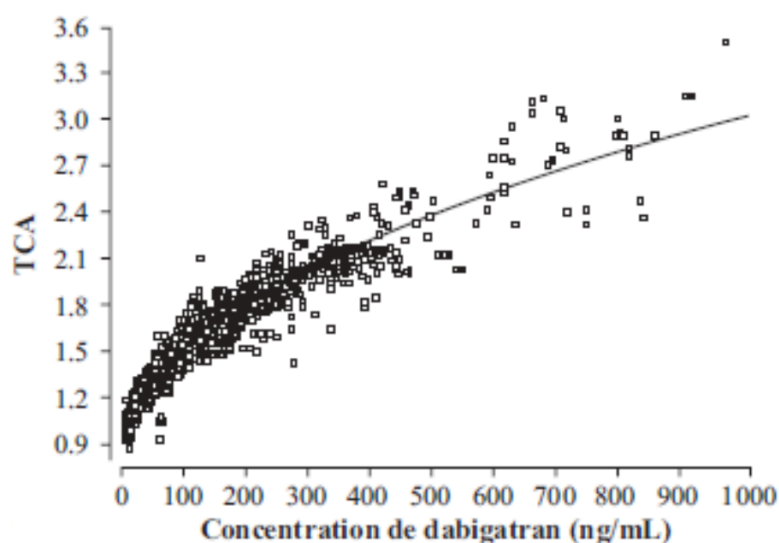
Les tests de coagulation de routine sont affectés à des degrés divers par les AOD, selon la molécule, la nature du test et selon les réactifs. La surveillance biologique du dabigatran et plus largement des AOD par ces tests n'est pas adaptée et l'interférence sur ces derniers doit être connue pour une bonne interprétation d'un bilan d'hémostase. L'effet du dabigatran varie en fonction de la concentration plasmatique du médicament et donc selon le délai depuis la dernière prise, qui doit être connu.

a. *Temps de céphaline avec activateur (TCA)*

La relation entre le dabigatran et le TCA est curviligne et atteint un plateau pour des concentrations plus élevées de dabigatran⁶².

Un TCA normal peut fournir une évaluation qualitative du taux de dabigatran et de son activité anticoagulante et exclut une concentration élevée mais ne garantit pas une concentration négligeable et donc une absence de risque hémorragique. En effet le TCA peut être normal pour des doses thérapeutiques de dabigatran⁶³.

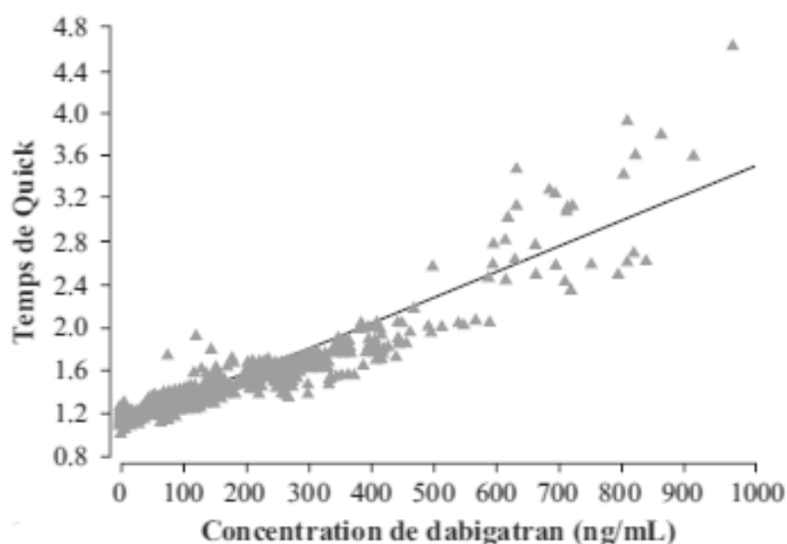
Figure 14 : Allongement du TCA en fonction de la concentration du dabigatran⁶²



b. Temps de Quick (TQ)

Il a été démontré une faible corrélation entre les concentrations de dabigatran et la mesure du TQ, que son résultat soit exprimé en taux de prothrombine (TP) ou en rapport normalisé (INR). Le TQ peut rester insensible à la présence de dabigatran jusqu'à des concentrations proches de 500 ng/mL⁶³. Cette sensibilité du TQ est variable selon les réactifs utilisés. De même, l'INR réalisé en routine est standardisé pour mesurer l'effet des AVK mais il n'est pas du tout adapté pour mesurer celui des AOD.

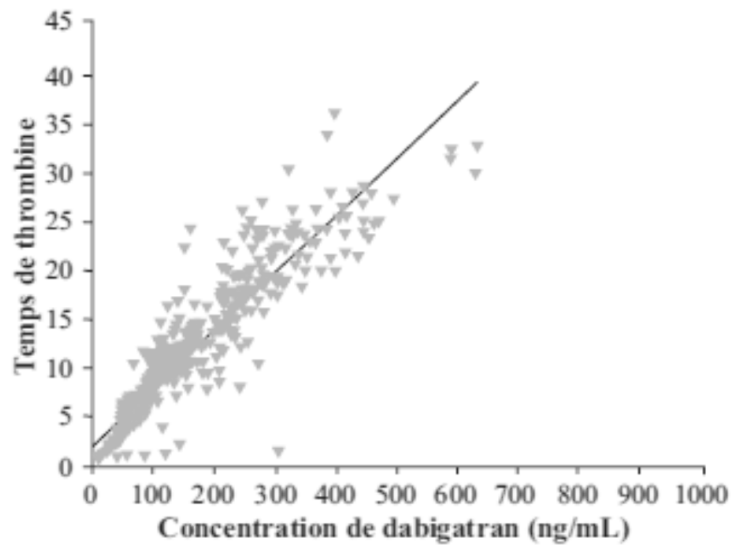
Figure 15 : Allongement du TQ en fonction de la concentration du dabigatran⁶²



c. Temps de thrombine (TT)

Le temps de thrombine est le temps de coagulation d'un plasma déplaqueté en présence de thrombine, il explore l'étape de la fibrinofomation et s'affranchit des étapes menant à la formation de thrombine. Il est sensible aux traitements inhibant la thrombine. Le temps de thrombine est très sensible à la présence de dabigatran, et même si la concentration plasmatique est très faible le temps de thrombine est souvent très allongé⁶⁴. L'effet du dabigatran sur le TT est linéaire, et du fait de sa grande sensibilité, un TT normal permet d'exclure la présence de dabigatran. En 2011, avant la disponibilité du dosage de dabigatran, le GIHP⁶⁵ recommandait la normalisation du TT avant d'entreprendre une chirurgie ou un acte invasif en urgence.

Figure 16 : Allongement du TT en fonction de la concentration du dabigatran⁶²



d. Activité anti Xa

Le dabigatran n'a pas d'activité anti-Xa contrairement aux autres AOD « xabans » (apixaban, rivaroxaban) et ne perturbe pas la mesure d'activité anti Xa⁶⁴.

e. Mesure du fibrinogène

La mesure du fibrinogène peut être sous-estimée par la présence du dabigatran avec certains réactifs (presque pas d'effet avec les réactifs Fibri-Prest® (Stago) et Dade thrombin® (Siemens) mais une grosse sous-estimation est possible avec le Fibrinogen C® (Werfen) et Multifibren® (Siemens). En effet, avec des concentrations de dabigatran supérieure à 200 µg/L, il a été rapporté des concentrations de fibrinogène inférieures à 1g/l⁶⁶. De même la méthode de mesure du fibrinogène dérivée du TQ peut être impactée par la présence du dabigatran ⁶⁴.

f. Mesure des D-dimères

La mesure des D-dimères n'est pas affectée par la présence de dabigatran et plus largement par celle d'un AOD.

g. Facteurs de la coagulation

La détermination des facteurs II, V, VII, X se mesure par un TQ à l'aide d'un plasma déficient du facteur à mesurer et de ce fait ces dosages peuvent être altérés par la présence de dabigatran. Il en va de même pour le dosage des facteurs VIII, IX, XI, XII, mesurés par un TCA à l'aide d'un plasma déficient. L'impact des anticoagulants directs sur le dosage de ces facteurs dépend de la sensibilité des réactifs employés et de la concentration de l'anticoagulant, la sous-estimation devenant majeure en cas de surdosage. Cependant, la détermination du taux de ces facteurs peut être possible en diluant le plasma pour des concentrations situées en zones thérapeutiques.

h. Bilan de thrombophilie

Le bilan de thrombophilie est lui aussi impacté par la présence de dabigatran et doit être réalisé lors d'une fenêtre thérapeutique (4 à 5 jours après l'arrêt du traitement, correspondant aux 5 demi-vies de la molécule). Seule la détermination du taux de protéine C (PC) par technique chromogène n'est pas perturbée par la présence de dabigatran, les dosages de Protéine C et S par techniques chromométriques sont également affectées avec un risque de surestimation de leur activité⁶⁷, il en va de même lors de la détermination d'un état de résistance à la protéine C activée (APCr)⁶⁶. La détermination du taux d'antithrombine (AT) peut aussi être perturbée en fonction de la technique utilisée. Son dosage est possible lorsque la mesure de l'AT se fait par une technique anti-Xa (elle est perturbée si la mesure se fait par technique anti-IIa)⁶⁶.

Enfin, la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique est perturbée aussi bien lors de l'épreuve du mélange avec un plasma témoin qu'avec un test de venin de vipère Russel dilué (dRVVT) et donner lieu à un faux positif⁶⁸. Seuls les tests de biologie moléculaire et les tests immunologiques de détection des anti-phospholipides (anticorps anti-β2 GPI et anti-cardiolipine) sont réalisables. Les effets du dabigatran sur les tests de coagulation sont résumés dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : Résumé des modifications des tests de coagulation lors d'un traitement par dabigatran⁶⁹

Test	Effet du Dabigatran
TP (%)	+/- ∩
TCA	↗
TT	↗↗
Fibrinogène	Normal ou ∩
Facteurs II, V, VII, X	Normal ou ∩
Facteurs VIII, IX, XI, XII	Normal ou ∩
dRVVT	Faux positifs
AT chromogène	Normal (Perturbé avec réactifs anti IIa)
PC chromogène	Normal
PC chronométrique	↗
PS chronométrique	↗
APCr	Ratio APCr ↗

Il est donc important de noter qu'un TCA et un TQ normaux ne garantissent pas un taux nul de dabigatran et donc une absence de risque hémorragique. En revanche, du fait de sa grande sensibilité, un TT normal indique l'absence de prise de dabigatran depuis plusieurs jours (sensibilité variable en fonction des réactifs). Ces informations sont utiles lorsque le dosage du dabigatran n'est pas disponible, en cas d'échec du traitement (récidive de thrombose) pour évaluer l'observance, ou pour écarter un surrisque hémorragique pour une prise en charge chirurgicale urgente. À noter que sa grande sensibilité peut au contraire être potentiellement responsable d'un report non nécessaire de l'intervention.

B. Dosage du dabigatran

La méthode de référence pour la mesure de la concentration plasmatique du dabigatran est une technique séparative par LC-MS/MS (chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) couplée à la spectrométrie de masse) mais rarement disponible en urgence⁶³.

Plus récemment, des tests d'hémostase basés sur l'activité anticoagulante des AOD sont apparus :

- pour les AOD de type anti-Xa, la mesure de l'activité anti-Xa spécifique est réalisable sur le même principe que le dosage anti Xa des héparines mais avec des calibrants et contrôles spécifiques ;
- pour le dabigatran, deux tests permettent un dosage spécifique de l'activité anti-IIa : le temps de thrombine dilué (dTT) et le temps d'écarine (ECT).

Les tests ont été développés de telle sorte que la zone de mesure corresponde à l'échelle des concentrations usuelles observées chez les patients (50 à 500 ng/ml). Leur reproductibilité dans cette zone est bonne, mais elle est insuffisante en dehors de cette gamme de mesure, en particulier pour les valeurs faibles (< 30 ng/ml) ⁶³.

a. Temps de thrombine dilué (dTT)

Le temps de thrombine usuel est trop sensible au dabigatran pour permettre son dosage, c'est pourquoi il a été mis en place un test appelé temps de thrombine dilué (dTT). Il s'agit d'un test réalisé avec le plasma dilué dans des conditions définies, avec addition de thrombine dont la quantité est connue. C'est un test chronométrique, signifiant que l'allongement du temps de coagulation est proportionnel à la concentration plasmatique de dabigatran. Cette mesure est possible grâce à l'utilisation de courbes d'étalonnage spécifiques, établies en réalisant un temps de thrombine sur des plasmas témoins contenant des concentrations croissantes de dabigatran. Le résultat du dTT obtenu avec l'échantillon patient est reporté sur cette droite pour obtenir la concentration en dabigatran dans le plasma du patient.

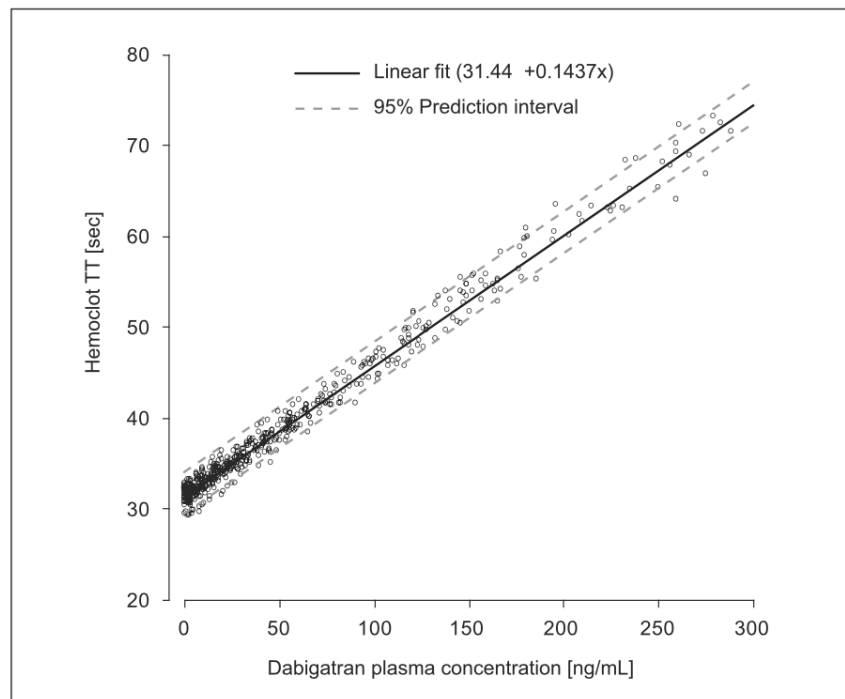
Un test de la société française Hyphen BioMed® (Sysmex®), utilisant cette méthode, est commercialisé sous le nom d'Hemoclot Thrombin Inhibitors (Hemoclot ® TT). C'est cette trousse qui est utilisée au laboratoire d'hématologie du CHU de Montpellier.

Le réactif ne contient pas d'inhibiteurs de l'héparine. La présence d'héparine ou d'inhibiteurs de la thrombine, autres que celui à tester, dans le plasma testé peut induire un allongement du temps de coagulation. Cependant dans une étude comparant la méthode Hemoclot ® TT avec le dosage par méthode LC-MS/MS, la présence d'héparine, n'a pas interféré avec le dosage de dabigatran (résultats inférieurs à la limite de détection) mais il est à noter que l'on ne connaissait pas la concentration d'héparine⁶³.

Les performances de ce test sont bonnes et très bien corrélée à la méthode par LC-MS / MS ($r^2 = 0,97$ avec un $p < 0,0001$)⁶³.

Toutefois, ce n'est pas un test global, c'est-à-dire qu'il convient pour mesurer les concentrations de dabigatran, mais il ne peut pas montrer l'état du système de coagulation dans son ensemble. En particulier, il ne montre pas d'inversion de l'action du dabigatran par l'administration de concentré de complexe prothrombique⁷⁰.

Figure 17 : Relation linéaire entre le test Hemoclot® TT et les concentrations de dabigatran chez des sujets volontaires sains recevant 220 mg de dabigatran éxetilate ⁶⁹



Le test existe aussi dans une variante chromogénique, avec la technique BIOPHEN® Kit DTI (pour direct thrombin inhibitor), où le dabigatran inhibe une quantité connue et en excès de thrombine, qui va ensuite hydrolyser un substrat chromogénique dont la quantité sera donc inversement proportionnelle à la concentration de dabigatran.

b. Temps d'écarine

Ce test est basé sur l'utilisation de l'écarine, une protéase purifiée extraite du venin de serpent (*Echis carinatus*) qui active spécifiquement la prothrombine entraînant la génération de meizothrombine, un précurseur instable de la thrombine. Comme les anti IIa, dont le dabigatran, sont capables d'inhiber l'activité de la thrombine et de la meizothrombine, le temps d'écarine fournit une mesure directe de l'activité de ces derniers⁷¹. Ce test est également très bien corrélé à la méthode par LC-MS / MS⁶³.

Ce test peut être chronométrique ou chromogénique, et n'est pas sensible à la présence d'héparine et ses dérivés ou à l'antithrombine.

Dans sa version chronométrique le dabigatran va inhiber la meizothrombine, entraînant un allongement du temps de coagulation proportionnel à la concentration plasmatique de dabigatran.

Dans sa version chromogénique, la meizothrombine va cliver un substrat chromogène dont la concentration va être mesurée à 405 nm et sera inversement proportionnelle à la concentration de dabigatran.

c. Quand doser le dabigatran ?

Il existe une variabilité de concentration non négligeable avec toutes les classes d'AOD, et notamment du dabigatran⁶⁹. Cette variabilité explique pourquoi une concentration donnée ne peut être corrélée à un taux d'évènement thrombotique ou hémorragique et de fait, il n'y a pas d'intérêt à doser le dabigatran pour monitorer le traitement. Des adaptations de doses en dehors de celles validées par les études cliniques et reprises dans les AMM sont difficiles compte-tenu de cette variabilité des concentrations observées et sans recommandation disponible.

Toutefois, en dehors des situations de suivi, il est utile de doser le dabigatran en cas d'hémorragie majeure ou de geste invasif urgent comme nous l'avons vu précédemment. Devant une hémorragie active, la mesure de la concentration du médicament permet d'évaluer l'imputabilité du saignement au traitement, éventuellement de l'exclure si ce taux est très bas, et dans le cas d'une chirurgie urgente, la prise en charge dépendra de la concentration de dabigatran circulant.

Le dosage peut également être utile pour vérifier l'adhérence au traitement en cas d'échec de ce dernier (récidive de thrombose), ou encore en cas d'insuffisance rénale pour vérifier l'accumulation du médicament.

Figure 18 : Concentrations maximales et minimales (Cmax et Cmin) issues des études cliniques du Dabigatran⁶⁹. Médianes (5^e et 95^e percentiles), calculées à l'état d'équilibre lors des essais de phase II avec une clairance de la créatinine médiane de 75 mL/min. *Dose utilisée dans la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique **Dose utilisée dans la FA

Dabigatran	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)
220mg 1x/j*	183 (62-447)	37 (10-96)
150mg 2x/j**	184 (64-443)	90 (31-225)

C. Une technique plus originale, le test de génération de thrombine (TGT) : outil de compréhension de l'effet du dabigatran sur la coagulation

a. *Généralités sur le test de génération de thrombine :*

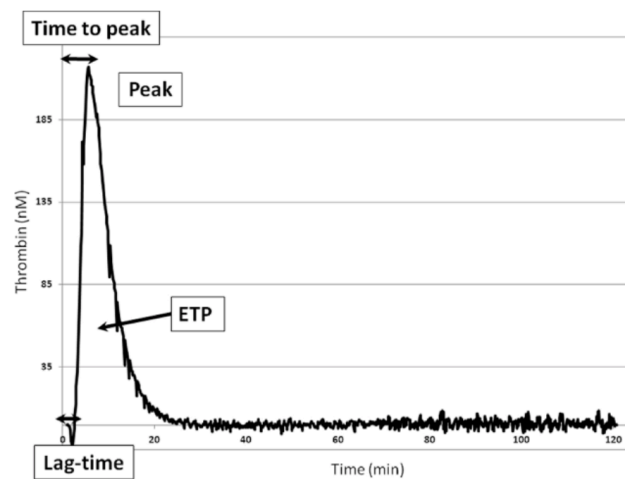
Le test de génération de thrombine (TGT) est un test d'hémostase globale évaluant les fonctions procoagulantes et anticoagulantes de la thrombine, enzyme clé de la cascade de coagulation. Ce test est vieux d'une cinquantaine d'années et reflète la capacité du plasma à générer de la thrombine après activation de la coagulation in vitro par du facteur tissulaire ou un autre activateur. Contrairement aux tests classiques (TP et TCA) qui analysent la phase d'initiation de la coagulation, le test de génération de thrombine analyse également la phase d'accélération (ou propagation) de la formation de thrombine et la phase d'inactivation (ou résolution). C'est un test plus global, plus « physiologique » qui semble bien corrélé avec les manifestations cliniques (saignements ou thrombose) mais sa mise en œuvre est délicate dans un laboratoire de routine et il manque de standardisation quant à la technique et aux réactifs utilisés. Les résultats sont rendus sous forme de courbe, que l'on interprète grâce aux paramètres suivants⁷² :

- Le « lag time » = temps de latence, qui représente le délai après lequel la réaction débute
- Le « time to peak » = qui est le délai d'obtention du pic

- Le pic (« peak ») qui représente la concentration maximale de thrombine formée
- L'aire sous la courbe ou « ETP » (potentiel endogène de thrombine) qui représente la quantité totale de thrombine générée lors du test
- La vélocité, qui est un paramètre calculé, qui représente la cinétique initiale de la formation de thrombine, selon la formule suivante :

$$\text{Vélocité (nM/min)} = \text{peak (nM)} / (\text{time to peak (min)} - \text{lag time (min)})$$

Figure 19 : Courbe de résultat du test de génération de thrombine avec les principaux paramètres du test selon Espitia, O. & Fouassier, M (2015)⁷²



Plusieurs méthodes sont disponibles pour mesurer la génération de thrombine :

- La méthode fluorogénique qui utilise un fluorophore pour détecter la formation de thrombine, comme l'automate « Calibrated automated thrombogram »[®] ou CAT (Thrombinoscope)⁷³ ou le Technothrombin[®] (Technoclone);
- La méthode chromogénique qui utilise un groupement chromogène, comme l'« Innovance Endogenous Thrombin Potentiel Assay[®] (Siemens) ou le PefaKit Thrombin Dynamic Test[®] (Pentapharm)

b. Utilisation du TGT

Du fait de son utilisation difficile le TGT est majoritairement utilisé en recherche fondamentale mais il peut également être utilisé en pratique clinique pour l'exploration de syndromes thrombotiques ou hémorragiques.⁷² Il est actuellement surtout utilisé pour évaluer

le risque hémorragique chez les patients hémophiles⁷⁴ et pour prédire le risque de récurrence de thrombose^{75 76}.

c. TGT et dabigatran

Quelques études ont été menées sur l'effet du dabigatran ou d'autres inhibiteurs directs réversibles de la thrombine sur le TGT par la méthode CAT® (thrombinographie automatisée calibrée, avec détection par fluorescence). Le dabigatran, comme attendu, prolonge le temps de latence et le temps jusqu'au pic. Cependant, de manière contre-intuitive, il augmenterait la hauteur du pic et l'ETP^{77 78 79}.

Au cours de la coagulation, la thrombine se lie à l' α 2-macroglobuline. La thrombine dans ce complexe perd sa capacité à interagir avec le fibrinogène, mais pas avec les substrats de bas poids moléculaire. Le dabigatran étant un composé de faible poids moléculaire il peut interagir avec la thrombine libre ainsi qu'avec la thrombine dans le complexe α 2-macroglobuline-thrombine (α 2MT)⁷⁸. Il a été suggéré que des valeurs faussement augmentées de l'ETP et du pic de thrombine pourraient être la conséquence de l'algorithme utilisé par l'automate de TGT pour soustraire l'activité du complexe α 2-macroglobuline-thrombine de l'activité totale des puits expérimentaux. D'autre part, le dabigatran inhibe également le complexe α 2MT qui est utilisé comme réactif d'étalonnage et qui est ajouté aux puits d'étalonnage contenant également du plasma de patients. Le dabigatran dans les puits du calibrateur diminue la valeur du signal d'étalonnage et, par conséquent, les valeurs de thrombine calculées sont faussement trop élevées^{78 80}.

Différents protocoles de calibration ont été proposés pour lever l'interférence^{78 81}. Un de ces protocoles comporte l'utilisation d'une méthode modifiée, en utilisant comme étalon la fluorescence d'une concentration de 7-amino-4-méthylcoumarine (AMC) à la place du complexe α 2MT⁷⁸. Ils mettent en évidence cette fois-ci une augmentation du lag time et du temps pour atteindre le pic, mais une diminution de l'ETP et de la hauteur du pic avec des concentrations croissantes de dabigatran.

La génération de thrombine a également été étudiée par Technothrombin® (Technoclone), une méthode différente également basée sur la détection par fluorescence, mais qui n'est pas influencée par la présence du complexe α 2MT, et montre également une diminution de l'ETP, du pic de thrombine, et une augmentation du lag time et du temps de pic de thrombine.

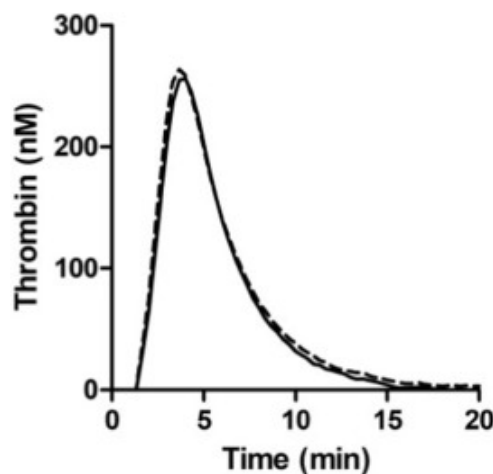
Les effets sur la génération de thrombine de la warfarine et du dabigatran ont déjà été comparés dans plusieurs études^{82 83} et montrent une plus grande réduction du pic de thrombine et de l'ETP dans le plasma des patients traités par warfarine que dans le plasma contenant du dabigatran. Ils en concluent que la warfarine diminue la génération de thrombine de façon plus efficace et que cela pourrait expliquer le taux plus élevé d'hémorragies intracrâniennes observé avec la warfarine⁸². Ces résultats pourraient aussi expliquer pourquoi le dabigatran est moins efficace que la warfarine dans la prévention des AVC chez les patients porteurs de valves cardiaques mécaniques, bien qu'il ait été aussi efficace dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux dans la FANV²².

Certains auteurs soulignent aussi que la TGT étant un test plus global, permet de mettre en évidence l'inversion de l'action du dabigatran par administration de concentré de complexe prothrombinique ou de facteur VII recombinant, à l'inverse du dosage par temps de thrombine diluée^{70 84}.

d. TGT et Idarucizumab

Dans le plasma normal, ne contenant pas de dabigatran, l'ajout d'idarucizumab n'a pas d'effet sur le TGT^{81 53} ce qui est cohérent avec le mécanisme d'action décrit de la molécule qui n'a pas d'effet procoagulant intrinsèque³⁶.

Figure 20 : Génération de Thrombine en présence (ligne complète) et en absence d'idarucizumab (ligne pointillée) dans un plasma ne contenant pas de dabigatran, selon Bloeman, S *et al.* (2018)⁸¹



L'ajout à du plasma contenant du dabigatran a également été testé, et plusieurs équipes ont montré que le TGT permettait de mettre en évidence la neutralisation complète du

dabigatran par la restauration des différents paramètres, sans augmentation du risque thrombotique^{81 53 44 85}.

Le TGT montre actuellement un intérêt surtout physiopathologique dans la réversion de l'anticoagulation car probablement difficile à utiliser dans l'urgence que ces situations nécessitent, et surtout accessible dans un nombre limité de laboratoires.

Comme nous venons de le décrire, les AOD prennent une place de plus en plus importante dans les prescriptions des anticoagulants. Parmi eux, le dabigatran est le premier à avoir obtenu l'AMM est aussi le premier pour lequel un antidote très spécifique a été développé. La littérature fait état de l'efficacité quasi parfaite de l'idarucizumab, une absence d'effets indésirables et de conséquence sur l'évolution des patients. La délivrance de cette molécule suit des indications précises, le dabigatran est quant à lui l'AOD le moins prescrit. Il nous semblait intéressant d'étudier rétrospectivement la délivrance et l'utilisation de l'idarucizumab dans la réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran afin d'en ressortir une expérience en vie réelle au sein de notre établissement.

OBJECTIFS

I. Objectif primaire

L'objectif primaire de cette étude était de décrire l'expérience du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier dans l'utilisation du Praxbind® pour la réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran. Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive de l'utilisation de l'antidote spécifique décrivant :

- la population concernée,
- le contexte clinique,
- les indications,
- le suivi clinique et biologique (efficacité, évolution des patients, effet rebond, survenue d'un évènement thrombotique, mortalité)

II. Objectif secondaire

La comparaison aux autres séries de cas rapportés dans la littérature et notamment à l'étude Pivot de Phase III RE-VERSE AD était un objectif secondaire de ce travail.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive.

I. Population étudiée

A. Critères d'inclusion

Tous les patients ayant reçu de l'idarucizumab pour la neutralisation du dabigatran sur la période du 1^{er} Novembre 2015 (date de disponibilité du Praxbind®) au 1^{er} Juin 2020 au CHU de Montpellier ont été inclus dans l'étude. Ils ont été séparés en deux groupes distincts, correspondant aux deux indications de l'administration d'idarucizumab :

- le groupe A : patients présentant un saignement incontrôlé ou menaçant le pronostic vital
- le groupe B : patients nécessitant une chirurgie ou une procédure invasive qui ne peut pas être retardée de plus de huit heures

B. Critères d'exclusion

Un patient a été exclu de l'étude car il n'était pas traité par dabigatran mais par rivaroxaban, et a reçu de l'idarucizumab par erreur lors d'une prise en charge pour une hémorragie post traumatique.

II. Recueil des données

De janvier à juin 2020, les données ont été recueillies de façon rétrospective pour la période concernée.

Une extraction sur le logiciel DxCare® (Dedalus®) a tout d'abord été réalisée grâce à la collaboration de la Pharmacie d'Usage Intérieur (PUI) pour récupérer les données de prescription et de délivrance du Praxbind® sur la période étudiée.

Puis pour chaque patient ayant reçu du Praxbind® les données clinico-biologiques les concernant ont été récupérées dans le Dossier Patient Informatisé (DPI), DxCare® (Dedalus®) :

- les données démographiques : âge, sexe, poids
- les données sur le service prescripteur : nom et Unité Fonctionnelle (UF) du service,
- leur traitement habituel, la posologie du dabigatran et son indication, la date et heure de la dernière prise
- la présence de certaines comorbidités, dont la liste spécifique a été reprise de l'étude RE-VERSE AD : hypertension, insuffisance cardiaque, diabète, coronaropathie, antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, antécédent d'accident ischémique transitoire (AIT), antécédent d'embolie systémique, antécédent d'hémorragie majeure, cancer actuel
- le motif d'hospitalisation et le diagnostic établi lors de cette admission
- les données biologiques à l'admission : l'hémoglobine, le débit de filtration glomérulaire estimé
- la dose, date et heure d'administration d'idarucizumab et l'administration éventuelle de doses supplémentaires
- la reprise d'un traitement anticoagulant à court terme (parentéral ou par voie orale)
- la reprise d'un traitement anticoagulant oral au long terme
- plus spécifiquement pour le groupe A : le type d'hémorragie, l'arrêt ou non du saignement après administration de Praxbind® si évaluable, et les autres traitements hémostatiques ou de soutien jusqu'à 7 jours après l'évènement
- pour le groupe B : le type de chirurgie, le délai entre l'administration de Praxbind® et l'intervention, la qualité de l'hémostase durant cette dernière, et l'administration d'autres traitements de soutien jusqu'à 2 jours après l'évènement.

Concernant les bilans d'hémostase, les données suivantes ont été collectées :

- les différents temps de coagulation avant et après administration d'idarucizumab et le délai par rapport à cette dernière : TCA/TCK, TP, TT, fibrinogène et facteurs du complexe prothrombinique quand nécessaire
- de même pour le dosage du dabigatran
- les bilans d'hémostase ou dosages de dabigatran réalisés ensuite durant l'hospitalisation pour le suivi d'un éventuel effet rebond

Un suivi sur une période de 90 jours après administration d'idarucizumab a été réalisé quand cela était possible pour décrire la mortalité dans la population ou la survenue d'un évènement thrombotique.

Toutes ces données ont été anonymisées par un numéro attribué à chaque patient inclus dans l'étude.

III. Analyse des données

Les données ont été analysées de façon descriptive dans chaque groupe de patient. Compte tenu du faible nombre de sujets, la comparaison avec les données de la littérature est elle aussi décrite sans analyse statistique.

RESULTATS

I. Caractéristiques générales des patients

Sur la période du 1^{er} Novembre 2015 au 1^{er} Juin 2020, 37 patients ont bénéficié d'une injection d'Idarucizumab, 14 (37,8%) dans le cadre d'un saignement menaçant le pronostic vital (Groupe A), et 23 (62,2%) dans le cadre d'une chirurgie urgente ou geste invasif ne pouvant être reporté (Groupe B). La dernière prise de dabigatran étant très rarement rapportée de façon précise le délai médian en heures depuis la dernière prise n'a pas pu être estimé. Tous les patients n'ont reçu qu'une seule dose d'idarucizumab (5g).

A. Services prescripteurs

Dans la **figure 21** et la **figure 22** sont résumés les différents services prescripteurs de Praxbind® dans le groupe A et le groupe B respectivement.

Les prescripteurs de Praxbind® dans le cadre d'hémorragies menaçant le pronostic vital (groupe A) sont essentiellement les Urgences de neurologie et la Réanimation médicale, alors que dans l'indication chirurgie urgente (Groupe B), il s'agit essentiellement de la cardiologie (réanimation et chirurgie).

Figure 21 : Services prescripteurs de Praxbind® dans le Groupe A

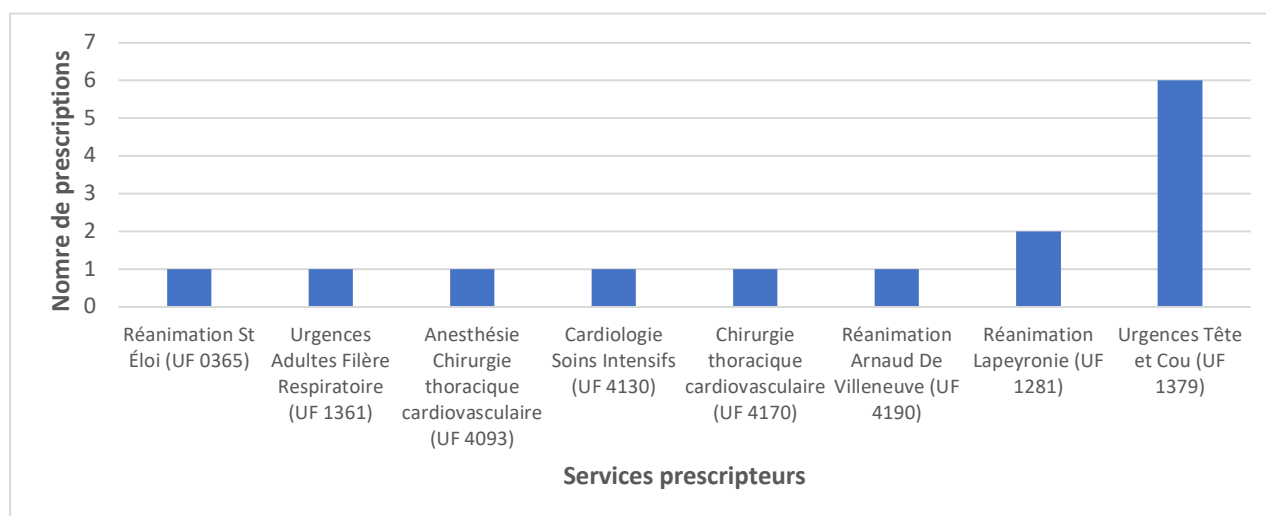
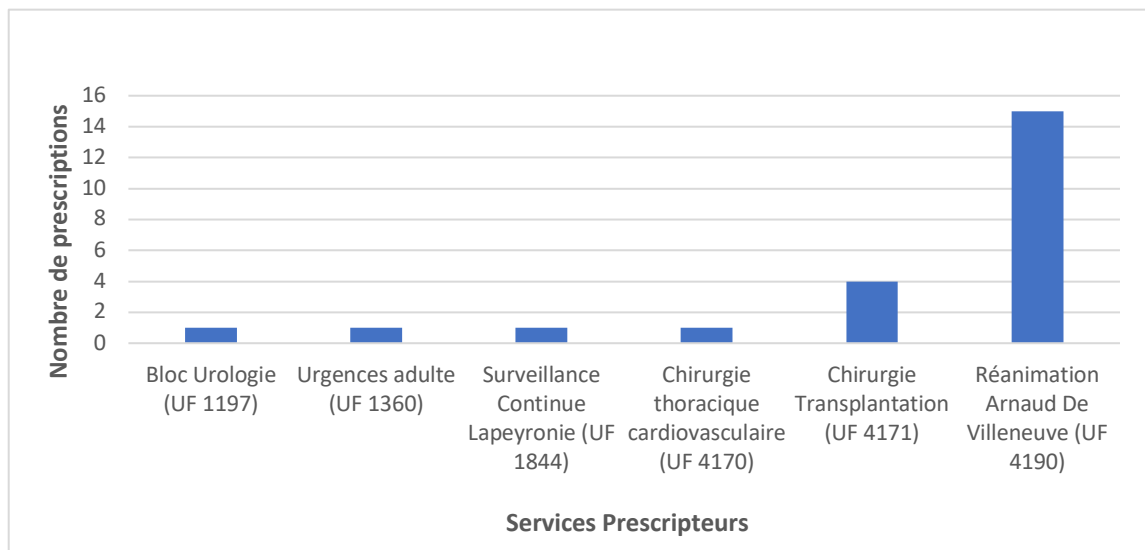


Figure 22 : Services prescripteurs de Praxbind ® dans le Groupe B



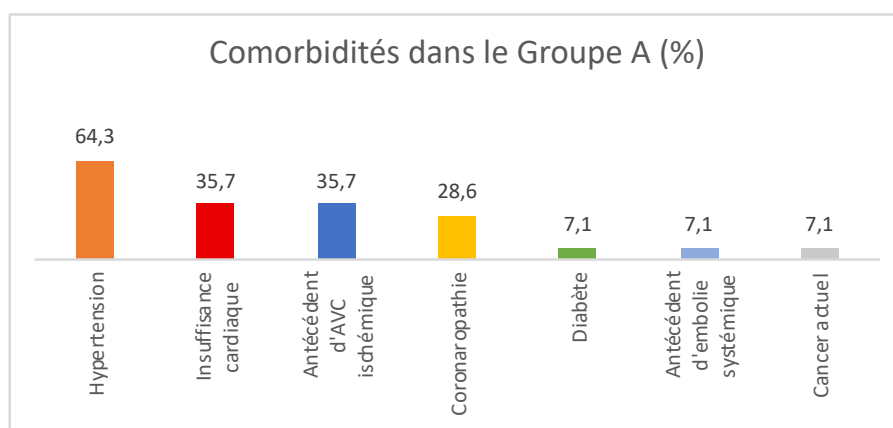
B. Caractéristiques démographiques

L'âge médian était de 63 ans, avec une médiane de 74 ans dans le groupe A, allant de 32 à 88 ans, et une médiane de 58 ans dans le groupe B, allant de 20 à 87 ans. Le sex ratio (H/F) était de 3,1 c'est-à-dire 28 hommes pour 9 femmes. Ce sex ratio était à 13 dans le groupe A (13 pour 1) et 1,9 dans le groupe B (15 pour 8). Le poids médian était de 91,7 kg (de 68 à 109kg) dans le groupe A et de 72kg (de 42,8kg à 121,3kg) dans le groupe B.

C. Comorbidités

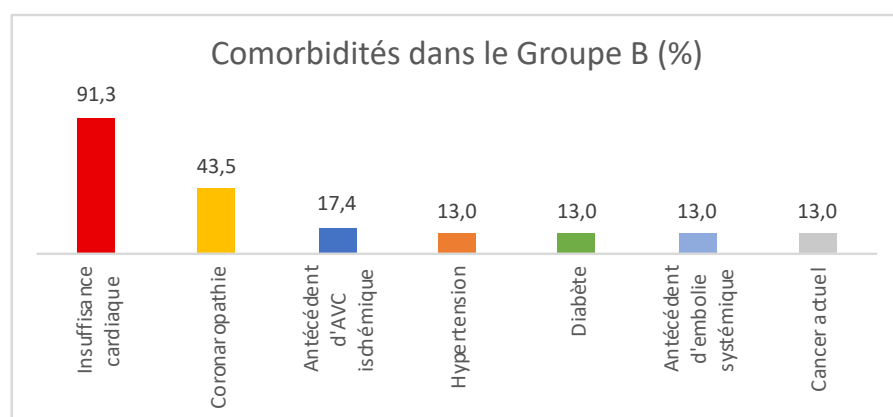
La totalité des patients présentait des comorbidités au moment de l'hospitalisation. Concernant le groupe A, la majorité des patients c'est-à-dire 9 (64,3%) présentaient une hypertension artérielle (HTA), 5 présentaient une insuffisance cardiaque et un antécédent d'AVC ischémique (35,7%), et 4 souffraient d'une coronaropathie (28,6%) (**Figure 23**).

Figure 23 : Comorbidités dans le Groupe A, en pourcentage par rapport au nombre de patients totaux (n=14)



Concernant le groupe B, la grande majorité des patients c'est-à-dire 21 sur 23 (91,3%) présentaient une insuffisance cardiaque, 10 présentaient une coronaropathie (43,5%) et 4 avaient un antécédent d'AVC ischémique (17,4%). L'hypertension artérielle, un diabète, un antécédent d'embolie systémique et la présence d'un cancer actuel n'étaient rencontrés que dans 13% des cas (3/23) (**Figure 24**).

Figure 24 : Comorbidités dans le Groupe B, en pourcentage par rapport au nombre de patients totaux (n=23)



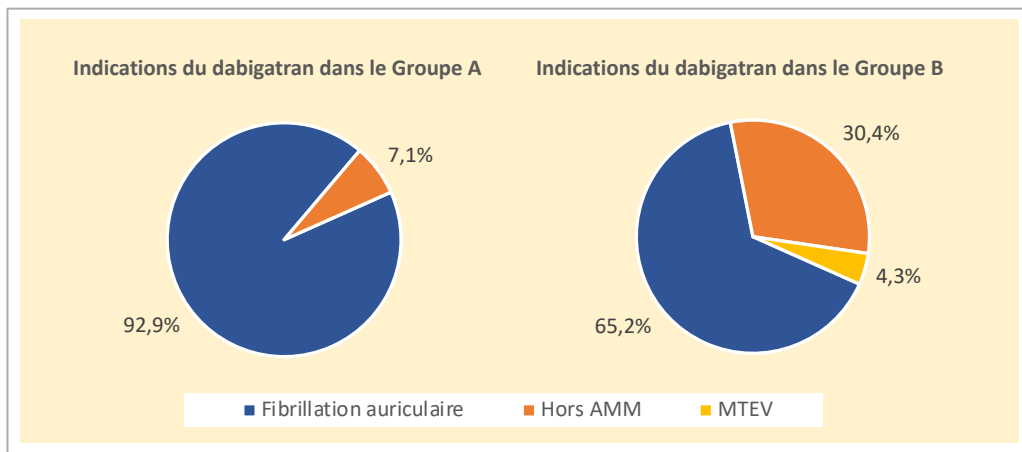
D. Indications du dabigatran

La majorité des patients recevait du dabigatran (75,7%) dans le cadre d'une FANV.

Dans le groupe A, 13 patients prenaient du dabigatran dans le cadre d'une FANV (92,9%), 1 seul patient en prenait dans une indication hors AMM dans le contexte d'un antécédent d'infarctus du myocarde avec thrombus apical (7,1%) (**Figure 25**).

Dans le groupe B, 15 patients prenaient du dabigatran dans le cadre d'une FANV (65,2%), 1 patient dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) pour le traitement d'une embolie pulmonaire (4,3%), et 7 patients dans une indication hors AMM (30,4%) : 5 dans le cadre d'un thrombus apical, 1 dans le cadre d'un anévrisme du ventricule gauche et le dernier dans le cadre d'une cardiopathie amyloïde thrombogène avec antécédent d'AVC ischémique. Toutes les indications hors AMM du groupe B sont des patients en attente de greffe cardiaque (**Figure 25**).

Figure 25 : Indications du dabigatran dans les groupes A et B



E. Fonction rénale à l'admission

La clairance de la créatinine (ClCr) estimée par la formule de Cockcroft et Gault était de 55,9ml/min (médiane) tous patients confondus, 77,7 ml/min dans le groupe A et 54,1 ml/min dans le groupe B.

Dans le groupe A, 28,6% des patients avaient une fonction rénale normale (4/14) tandis que 3 avaient une ClCr entre 50 et 79ml/min (21,4%), et 2 avaient une ClCr entre 30 et 49 ml/min (14,3%). Pour 5 patients le calcul est impossible car le poids est inconnu au moment de l'admission.

Dans le groupe B seuls 8,7% des patients avaient une ClCr supérieure à 80ml/min (2/23). 12 avaient une ClCr entre 50 et 79ml/min (52,2%), 8 avaient une ClCr entre 30 et 49 ml/min (34,8%) et 1 patient avait une ClCr inférieure à 30 ml/min (%).

Il est à noter que chaque patient a bénéficié d'une estimation de sa fonction rénale à l'admission par le débit de filtration glomérulaire médian (DFG) estimé par l'équation du CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration). Les études pivots sur les AOD ont utilisé la Formule de Cockcroft et Gault, c'est pourquoi nous avons recalculé la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault à partir des données du dossier patient. Cependant, celle-ci n'a pas pu être estimée pour une partie des patients. Nous avons utilisé dans la description et l'analyse des patients le DFG car c'est le paramètre utilisé par les praticiens au sein de notre établissement. La distribution des DFG est disponible en **Figure 27**.

Figure 26 : Distribution des clairances de la créatinine (ClCr) dans des différents groupes

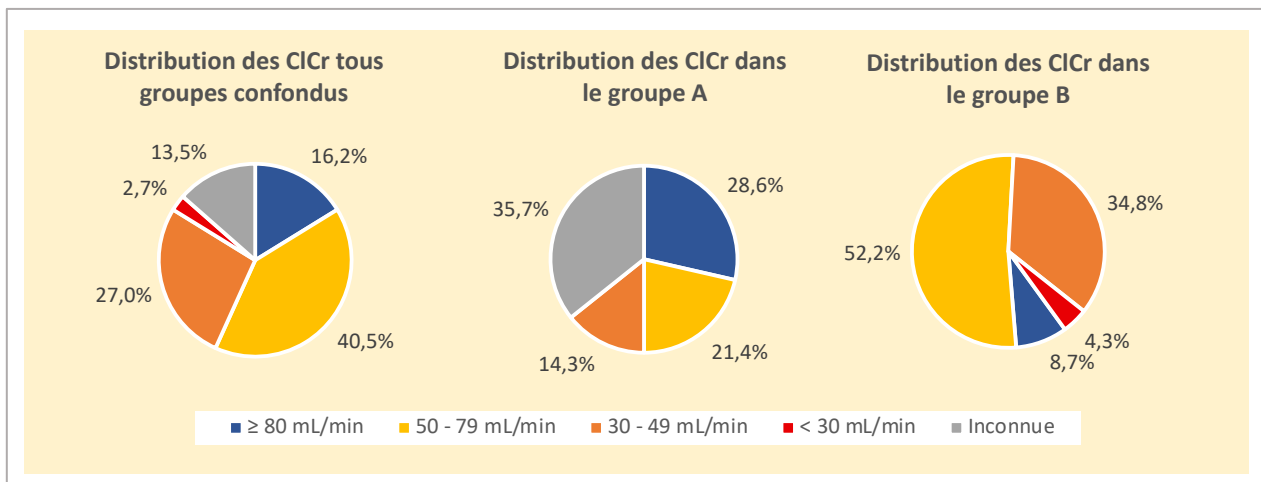
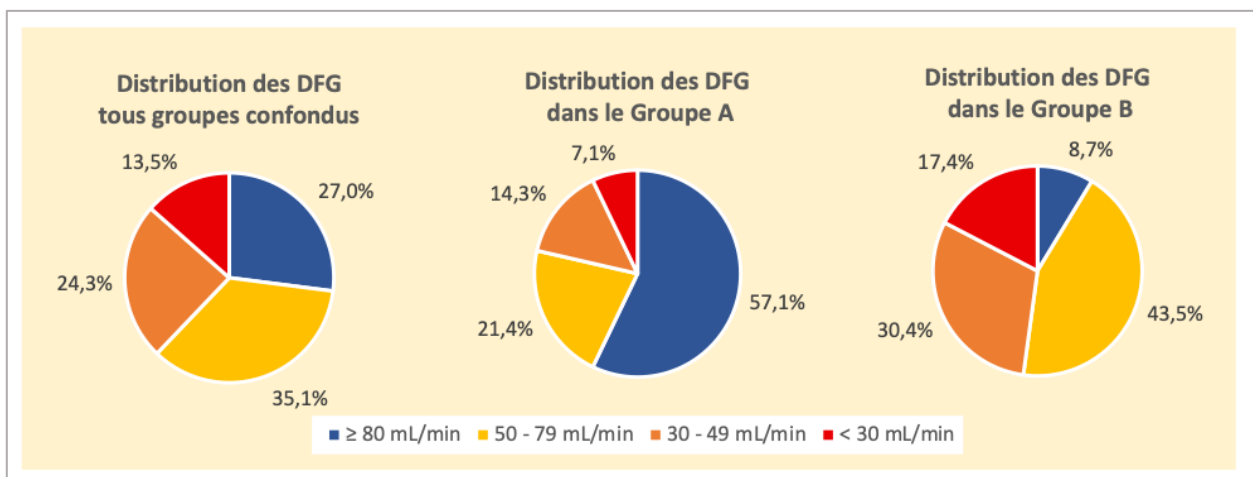


Figure 27 : Distribution des débits de filtration glomérulaire (DFG) dans les différents groupes



Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le **tableau 9** ci-dessous.

Tableau 9 : Caractéristiques générales des patients ayant reçu de l'Idarucizumab

Caractéristiques	Groupe A : saignements n=14	Groupe B : indication chirurgicale n=23
Âge (années) - Médiane (min-max)	74 (32-88)	58 (20-87)
Sex ratio (H/F)	13	1,9
Poids (Kg) - Médiane (min-max)	91,7 (68-109)	72 (42,8-121,3)
Hémoglobine (g/dl) - Médiane (min-max)	12,9 (5,7-18,1)	13,7 (8,7-18,9)
Comorbidités - n (%)		
Hypertension	9 (64,3)	3 (13,0)
Insuffisance cardiaque	5 (35,7)	21 (91,3)
Diabète	1 (7,1)	3 (13,0)
Coronaropathie	4 (28,6)	10 (43,5)
Antécédent d'AVC ischémique	5 (35,7)	4 (17,4)
Antécédent d'accident ischémique transitoire	0	0
Antécédent d'embolie systémique	1 (7,1)	3 (13,0)
Antécédent d'hémorragie majeure	0	0
Cancer actuel	1 (7,1)	3 (13,0)
Clairance de la Créatinine (mL/min)		
Médiane (min-max)	77,7 (28,3-165,8)	54,1 (20,4-94,6)
Distribution des ClCr - n (%)		
≥ 80 mL/min	4 (28,5)	2 (8,7)
50 - 79 mL/min	3 (21,4)	12 (52,2)
30 - 49 mL/min	2 (14,3)	8 (34,8)
< 30 mL/min	1 (7,1)	1 (4,3)
Inconnu	5 (35,7)	0
Posologie dabigatran - n (%)		
150 mg 2 fois/jour	8 (57,1)	8 (34,8)
110 mg 2 fois/jour	6 (42,9)	15 (65,2)
75 mg 1 fois/jour	0	0
Autre	0	0
Indication du dabigatran - n (%)		
Fibrillation auriculaire	13 (92,9)	15 (65,2)
Maladie thromboembolique veineuse	0	1 (4,3)
Chirurgie orthopédique	0	0
Autre	1	7 (30,4)

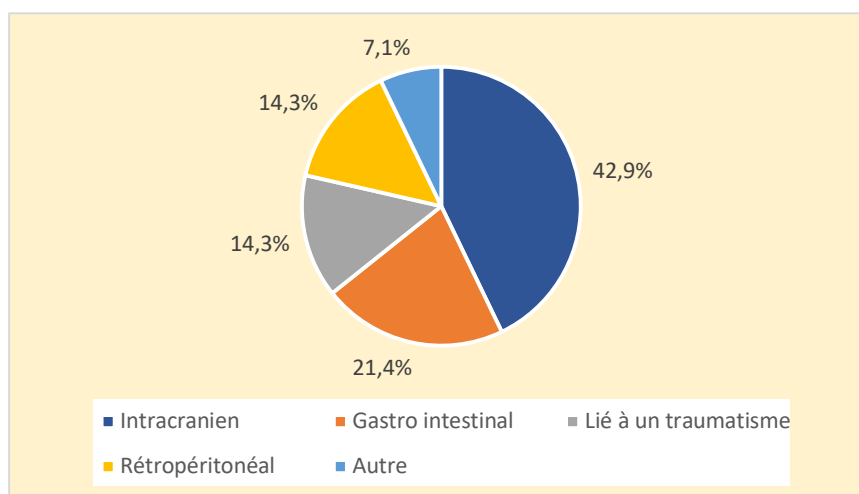
II. Indications de l'idarucizumab (Praxbind®)

A. Groupe A : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital

14 patients ont reçu de l'idarucizumab pour la réversion du dabigatran dans le cadre d'une hémorragie menaçant le pronostic vital. Parmi eux 6 présentaient un saignement intracrânien (42,9%), 3 présentaient un saignement gastro-intestinal (21,4%), 2 présentaient un saignement post traumatique (14,3%), 2 présentaient un saignement rétropéritonéal (14,3%) (une dissection aortique et une déchirure de l'aorte cœliaque post anévrisme) et le dernier, classé dans les autres causes de saignement, a présenté un état de choc hémorragique avec hémothorax au décours d'un arrêt cardiaque (7,1%) (**Figure 28**).

À l'admission le taux d'hémoglobine était 12,9 g/dl (médiane) avec un minimum à 5,7 g/dl et un maximum à 18,1g/dl.

Figure 28 : Types de saignement ayant mené à l'utilisation d'Idarucizumab (n=14)

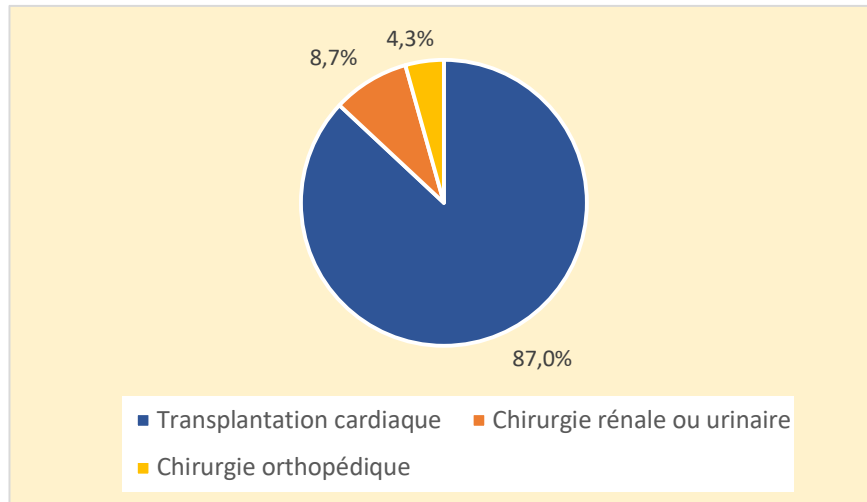


B. Groupe B : patients nécessitant un geste chirurgical urgent

Un total de 23 patients a reçu de l'idarucizumab pour une réversion du dabigatran avant une chirurgie. Parmi eux la grande majorité (20 sur 23, soit 87%) l'a reçu dans le cadre d'une transplantation cardiaque. Tandis que seulement 2 (8,7%) l'ont reçu avant une chirurgie rénale/urinaire (une néphrostomie urgente et un drainage d'abcès rénal) et 1 seul (4,3%) avant une chirurgie orthopédique (une ostéosynthèse de la malléole interne) (**Figure 29**).

Le délai médian d'administration de l'idarucizumab avant la chirurgie était de 1h, avec un maximum de 10h avant et un minimum de 0h c'est-à-dire juste avant l'incision au bloc.

Figure 29 : Types de chirurgie ayant mené à l'utilisation d'Idarucizumab (n=23)



III. Utilisation d'autres thérapies

En plus de l'administration d'idarucizumab, les patients ont également reçu d'autres thérapies à visée hémostatique ou de soutien qui sont résumées dans le **tableau 11**. Ce sont au total 30 patients sur 37, soit 81,1% qui sont concernés.

a. Groupe A : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital

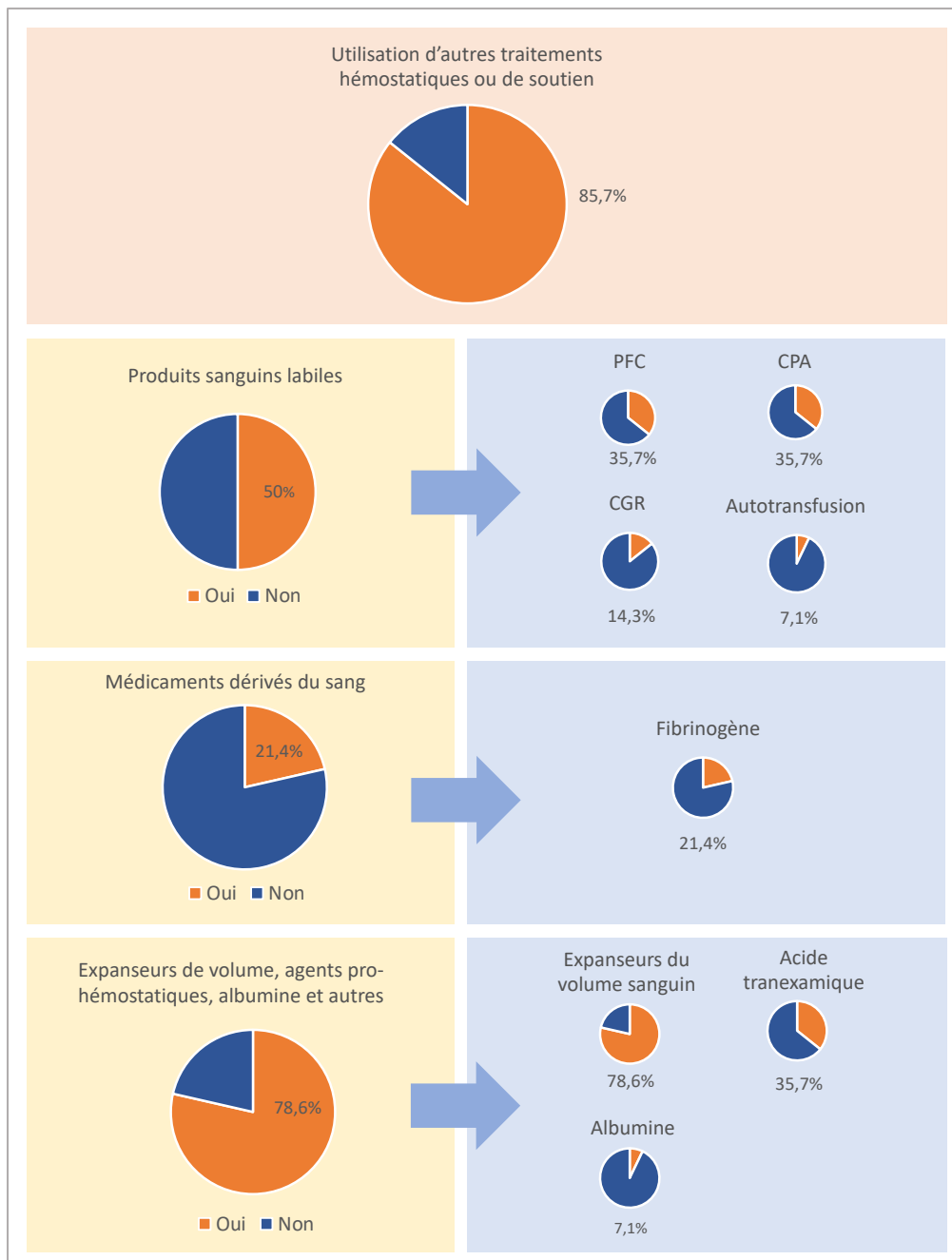
Dans le groupe A (**Figure 30**), 12 patients sur 14 (85,7%) ont eu recours à d'autres thérapies en plus du Praxbind®. Les produits utilisés sont en majorité des expandeurs du volume sanguin (78,6%), ensuite viennent les produits sanguins labiles (50%) avec des transfusions de CGR (35,7%), de PFC (35,7%) de CPA (14,3%) et dans un cas l'autotransfusion (7,1%). L'acide tranexamique a également été fréquemment utilisé (35,7%) ainsi que le fibrinogène (21,4%). On rapporte également l'utilisation d'albumine (7,1%).

En plus des thérapies médicamenteuses, 5 sur 14 patients (35,7%) ont subi des gestes chirurgicaux à visée hémostatique résumés dans le **tableau 10**.

Tableau 10 : Prise en charge chirurgicale des saignements dans le groupe A (n=5)

Sexe	Âge	Motif d'hospitalisation	Type de saignement	Type de chirurgie
M	74	Traumatisme sévère par chute, traumatisme crânien, fractures multiples faciales.	Lié à un traumatisme	Chirurgie cranio faciale : ostéosynthèse mandibulaire
M	73	Hématome sous dural chronique	Intracrânien	Drainage hématome sous dural
M	86	Hématome sous dural chronique	Intracrânien	Drainage hématome sous dural
M	67	AVP deux roues : Fracture diaphysaire fermée du fémur gauche, traumatisme thoracique avec volet du côté gauche, traumatisme splénique.	Lié à un traumatisme	Éclouage centromédullaire fracture médio diaphysaire fémur gauche
M	80	Choc hémorragique sur ulcère du cardia	Digestif	Fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) en urgence

Figure 30 : Utilisation d'autres thérapeutiques hémostatiques ou de soutien dans le groupe A



a) *Groupe B : patient nécessitant un geste chirurgical urgent*

Dans le groupe B (**Figure 31**), tous les patients ont reçu d'autres médicaments en plus de l'injection de Praxbind®. Chez tous ces patients des expanseurs du volume sanguin ont été utilisés. Une majorité des patients a également reçu de l'acide tranexamique (82,6%) et l'administration de produits sanguins labiles (82,6%) avec en grande majorité l'autotransfusion (73,9%), la transfusion de PFC (26,1%), de CGR (21,7%) et de CPA (8,7%). Le fibrinogène a

également été fréquemment utilisé (26,1%) tandis que l'on rapporte seulement 2 utilisations de CCP (8,7%) et une utilisation de facteur VII recombinant (4,3%).

Figure 31 : Utilisation d'autres thérapeutiques hémostatiques ou de soutien dans le groupe B

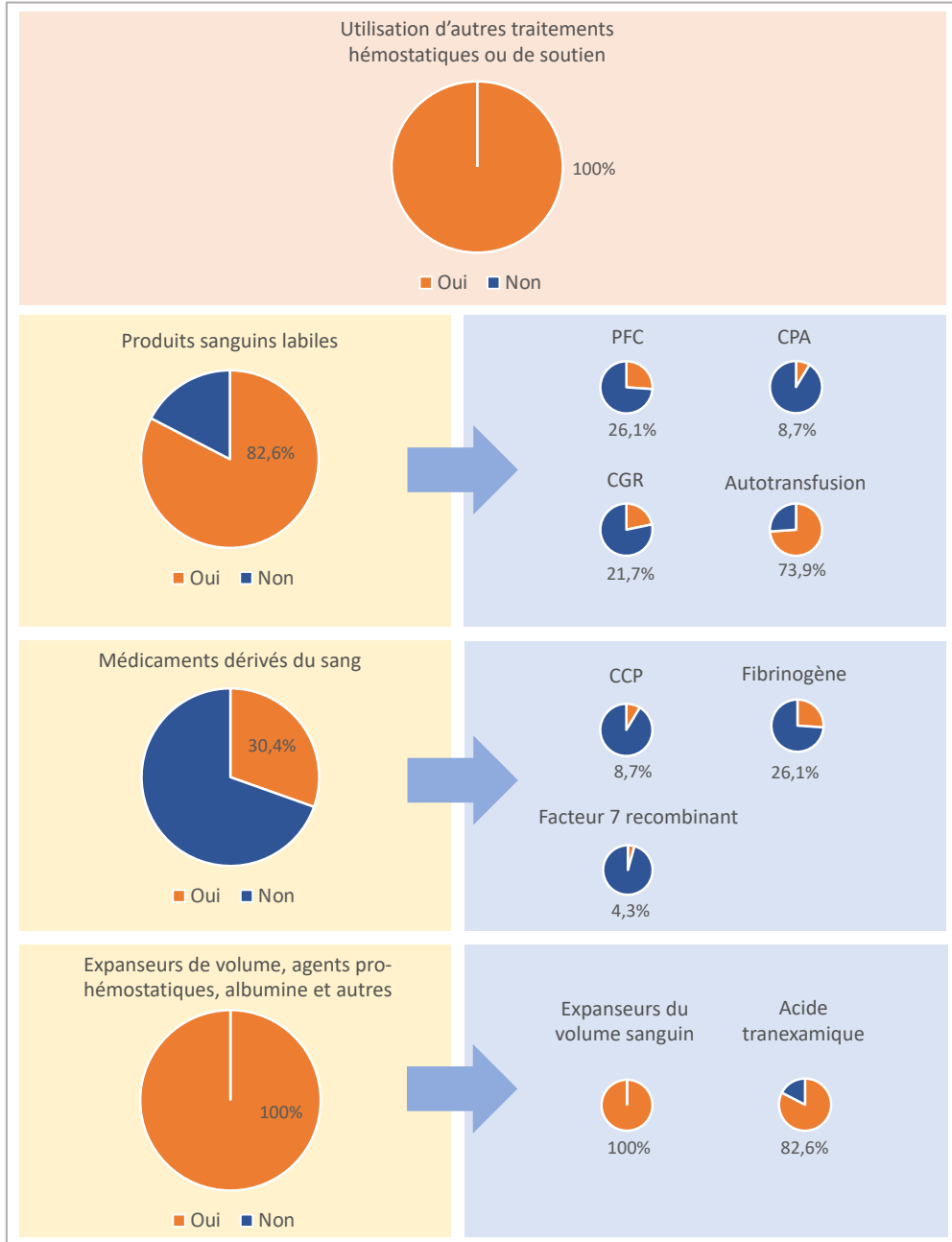


Tableau 11 : Utilisation d'autres thérapies hémostatiques dans le groupe A et B

	Groupe A : saignements (n=14)	Groupe B : indication chirurgicale (n=23)
Utilisation d'un traitement hémostatique :	12 (85,7%)	23 (100%)
Produits sanguins labiles :	7 (50%)	19 (82,6%)
Plasma frais congelé	5 (35,7%)	6 (26,1%)
Concentré de globules rouges	5 (35,7%)	5 (21,7%)
Concentrés plaquettaires	2 (14,3%)	2 (8,7%)
Autotransfusion	1 (7,1%)	17 (73,9%)
Médicaments dérivés du sang :	3 (21,4%)	7 (30,4%)
Concentré de complexe prothrombique	0	2 (8,7%)
Facteur VIIa recombinant	0	1 (4,3%)
Concentré de complexe prothrombique activé	0	0
Fibrinogène	3 (21,4%)	6 (26,1%)
Expanseurs de volume, agents pro-hémostatiques, albumine et autres :	11 (78,6%)	23 (100%)
Expanseurs du volume sanguin (NaCl, Glucose, Cristalloïdes...)	11 (78,6%)	23 (100%)
Acide tranexamique	5 (35,7%)	19 (82,6%)
Albumine	1 (7,1%)	0

IV. Réversion de l'anticoagulation

Nous observons dans cette étude rétrospective, que les dosages de la concentration plasmatique de dabigatran et les bilans d'hémostase n'ont pas été prescrits systématiquement. Le terme de « réversion » biologique sera utilisé pour décrire une concentration négligeable du médicament ou une normalisation du bilan après administration d'idarucizumab, en sachant qu'un bilan normal n'est pas forcément associé à une absence de risque hémorragique. La réversion clinique correspond à l'arrêt du saignement.

A. Groupe A : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital

a. *Aspect biologique*

Tous les patients ayant reçu de l'idarucizumab pour un syndrome hémorragique majeur ont eu un bilan de coagulation avant l'administration, toutefois dans 2 cas il n'était pas complet et comportait seulement le dosage du dabigatran sans autres temps de coagulation (TCA, TP ou fibrinogène). Le dosage du dabigatran n'a été demandé que 7 fois (50%). La concentration médiane du dabigatran chez ces patients était de 133ng/mL, avec un minimum de 46 ng/mL et un maximum à 376 ng/ml (**Tableau 12**). La majorité des patients (13/14 soit 92,9%) présentait un bilan de coagulation perturbé à l'admission, seul 1 présentait un bilan normal mais le dosage du dabigatran n'a pas été réalisé. (Un bilan a été considéré comme perturbé devant un dosage de dabigatran supérieur à 30 ng/mL ou un TCA ou TCK ratio supérieur à 1,2.)

Ce patient (**cas n°31**) est un homme de 74 ans traité par dabigatran 150 mg deux fois par jour pour une FA, présentant un anévrisme abdominal sous rénal non rompu. Il présente à l'admission un TP à 82% et un TCK à 0,88 (TCA non réalisé par le laboratoire car pas de notion de traitement sur le bon de demande), le dosage de dabigatran n'est pas réalisé. La dernière prise de dabigatran est rapportée du matin, soit moins de 6 heures avant le bilan de coagulation. Pendant la prise en charge chirurgicale l'anévrisme se rompt et il présente un choc hémorragique qui nécessitera à ce moment-là une injection d'idarucizumab.

Tableau 12 : Bilan d'hémostase du groupe A avant l'administration d'Idarucizumab :

	Avant administration d'Idarucizumab						
	Dosage du dabigatran (ng/mL)	TP (%)	TQ (s)	TCA ratio	TCA (s)	TCK ratio	TCK (s)
Médiane	133	61,5	16,3	1,27	41	1,46	42
Minimum	46	50	11,8	1,07	34,7	0,88	24,6
Maximum	376	99	19,3	3,86	125,4	2,07	59,5
N de patients	7	12	12	6	6	7	7

Après l'injection d'idarucizumab, 10 patients (71,4%) ont eu au moins un autre bilan de coagulation. Tous les patients présentent une amélioration de leur hémostase, avec des TCK ratio dans la normale c'est-à-dire inférieur à 1,2 ; sauf 2 qui présentent un TCA allongé (1,32 et 1,26) mais qui sont traités par héparine sodique au moment du prélèvement. Le délai médian de ce bilan de contrôle était de 7h10 après l'injection d'idarucizumab, avec un minimum à 1h, et un maximum à 28h30 soit plus d'un jour après.

Seuls 3 patients (21,4%) ont bénéficié d'un contrôle de la concentration du dabigatran après l'administration d'idarucizumab, et ils sont tous inférieurs à la limite de détection de 30 ng/mL (**Tableau 13**). Le délai médian de ce dosage de contrôle après administration de Praxbind® était de 12h, avec un minimum à 6h20 et un maximum à 28h30.

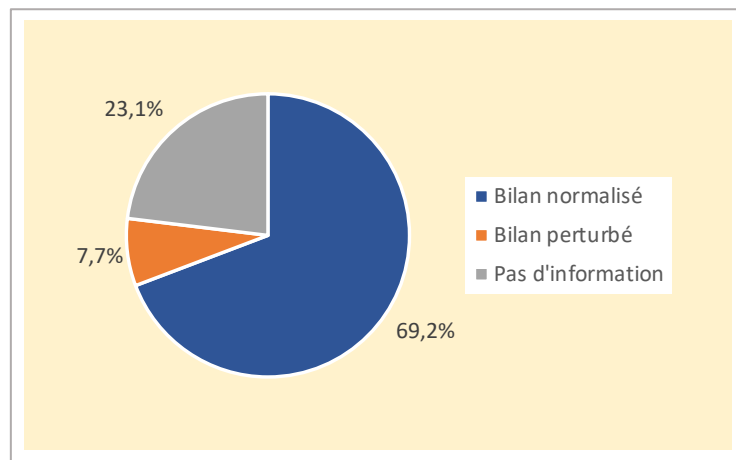
Tableau 13 : Bilan d'hémostase du groupe A après l'administration d'Idarucizumab

	Après administration d'idarucizumab						
	Dosage du dabigatran (ng/mL)	TP (%)	TQ (s)	TCA ratio	TCA (s)	TCK ratio	TCK (s)
Médiane	<30	83,5	13,35	1,29	41,95	0,99	27,9
Minimum	-	64	11,1	1,26	40,6	0,88	24,6
Maximum	-	100	15,7	1,32	43,3	1,12	31,3
N de patients	3	10	10	2	2	8	8

Pour apprécier la réversion biologique, on se basera seulement sur les 13 patients qui présentaient une hémostase perturbée à l'admission :

- 69,2% (9/13) ont un bilan normal après Praxbind®
- 7,7% (1/13) ont un bilan perturbé : le patient concerné a un TCA à 1,26 mais est sous héparine
- 23,1% (3/13) n'ont pas eu de contrôle

Figure 32 : Évolution du bilan de coagulation après administration de Praxbind® chez les patients du groupe A au bilan perturbé à l'admission (n=13)

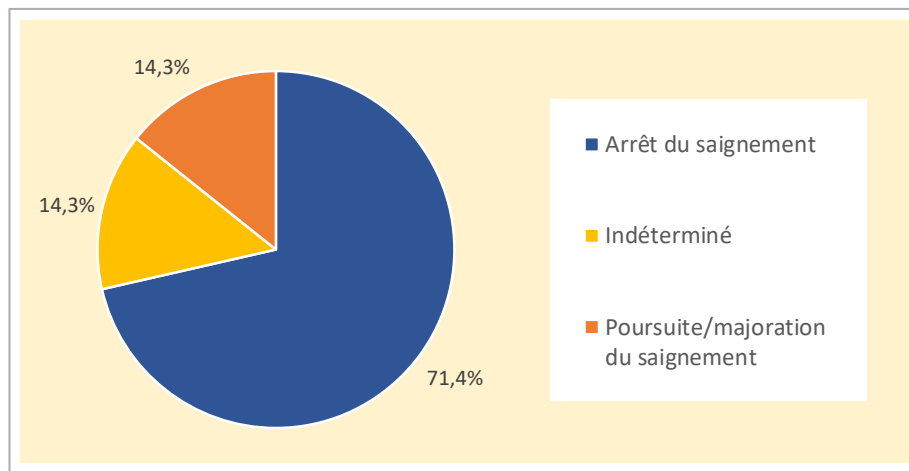


b. Aspect clinique

Il a été évalué l'arrêt ou non des saignements, voire la majoration de ceux-ci (**Figure 33**). Le délai d'arrêt du saignement par rapport à l'administration de Praxbind® n'a pas pu être évalué car non rapporté dans les comptes rendus des patients.

Chez la majorité des patients (10/14 soit 71,4%) il est rapporté un arrêt du saignement dans les premières 24 heures, cependant pour 2 patients (14,3%) l'arrêt n'est pas clairement déterminé et pour 2 patients (7,1%) il est rapporté une poursuite voire une majoration du saignement.

Figure 33 : Réversion clinique du dabigatran chez les patients du Groupe A après Praxbind®



Pour deux patients dont on ne peut pas déterminer l'arrêt du saignement, des soins palliatifs ont été mis en place et aucun renseignement concernant l'évolution du saignement n'a été retrouvé rétrospectivement.

Le premier cas (**cas n°5**) est une femme de 82 ans aux antécédents de FANV qui présente un volumineux hématome temporo-occipital gauche accompagné d'un hématome sous-dural de la convexité gauche entraînant un engagement temporal interne et une compression du tronc cérébral. Elle présente à l'admission un TCA à 1,77, avec un TT supérieur à 120 secondes (réalisé car pas de connaissance du traitement anticoagulant au laboratoire) et un fibrinogène à 2,2g/l. Le dosage du dabigatran n'est pas réalisé et aucun bilan supplémentaire d'hémostase ne sera effectué. Le Praxbind® est administré aux UTEC (Urgences Tête et Cou) mais devant la gravité de l'état clinique et des lésions au scanner des soins de confort sont débutés, sans contrôle du saignement intracrânien par imagerie. La patiente décède à J2 de la prise en charge.

Le deuxième patient (**cas n°29**) est un homme de 88 ans aux antécédents de FANV, anticoagulé par dabigatran 110mgx2/j deux fois admis aux urgences pour douleurs thoraciques. Il est diagnostiqué une dissection aortique de type A. Il présente un TCA à 1,74, un TP à 67% (FII = 60%, FV = 74%, FVII = 59%, FX = 62%) et un fibrinogène à 4,5g/l. Le dosage du dabigatran n'est pas réalisé. L'idarucizumab est administré mais des soins palliatifs sont mis en place devant l'absence de possibilité chirurgicale et il décède à J4 de la prise en charge. Aucun bilan d'hémostase supplémentaire n'a été réalisé et l'évolution du saignement n'est pas rapportée dans le dossier.

Pour deux patients, le saignement s'est poursuivi, voire majoré.

Le premier cas (**cas n°9**) est un homme de 63 ans traité par dabigatran 110mgx2/j pour une FANV, adressé pour un déficit sensitivomoteur de l'hémicorps gauche aux UTEC. Il est diagnostiqué au scanner cérébral à 11h un hématome capsulo-thalamique profond volumineux. Il présente un TCA à 1,07, un TP à 56% (FII = 65%, FV = 64%, FVII = 83%, FX = 69%) un fibrinogène à 4g/l et une concentration de dabigatran à 123ng/ml. Son DFG à l'admission est estimé à 85 ml/min. Le dabigatran est antagonisé à 11h, cependant devant une aggravation brutale le 2ème scanner cérébral est réalisé à 18h. Il retrouve une aggravation de l'hémorragie intra-parenchymateuse. Il est alors transféré en réanimation où il présente une aggravation rapide de son état neurologique avec apparition d'une mydriase droite aréactive. Le 3ème scanner cérébral (22h) met en évidence une majoration importante de l'hématome intra cérébral avec inondation tétra ventriculaire et déviation de la ligne médiane sans indication chirurgicale. L'évolution a été défavorable et conduit au décès par mort encéphalique à J11 de la prise en charge. Au niveau biologique le dosage de dabigatran n'a jamais été refait, et le bilan post Praxbind® réalisé à 21h30 montre un bilan sensiblement normal avec un TCA à 1,08, un TP à 69% et un fibrinogène à 3,5g/l. De même, tous les bilans réalisés (au nombre de 3 à J0, J10 et J11), dans les jours suivants l'administration de Praxbind®, incluant celui directement après antagonisation, sont normaux avec un TCK à 0,98, un TP à 72% et un fibrinogène à 5,9 g/l en moyenne.

Le deuxième patient (**cas n°17**) un homme de 68 ans hospitalisé au CHU de Nîmes pour réduction de FANV et coronarographie dans le contexte d'une découverte d'insuffisance cardiaque sur passage en arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire. Il est traité entre autres par dabigatran 150 mg deux fois par jour. A décours d'une réalisation d'échographie transœsophagienne survient un arrêt cardiaque avec asystolie d'apparition brutale. Un rythme est récupéré mais le patient est en état de choc réfractaire (sidération myocardique, fraction d'éjection ventriculaire gauche à 10%, insuffisance mitrale sévère) et l'indication d'une ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle) est retenue. A J1 de l'ECMO, un dispositif d'assistance cardiaque est installé devant une nouvelle dégradation cardiaque. A J2 il est transféré en réanimation au CHU de Montpellier pour la suite de la prise en charge. À son arrivée le patient est en état de choc hémorragique dans un contexte d'hémothorax et de choc cardiogénique. Il est traité par administration de 10 CGR, 8 PFC, 3g de fibrinogène, 40 g d'albumine. Une antagonisation du dabigatran par Praxbind® est également réalisée devant un

dosage à 241 ng/ml à Nîmes la veille qui n'avait pas été antagonisé (bilan d'hémostase : TCA incoagulable et activité anti Xa à 0,2 U/ml). Le bilan réalisé 1h après l'administration de Praxbind® retrouve un TCA à 1,32, un TP à 73% et un fibrinogène à 3,1g/l. Le dosage du dabigatran n'a pas été réalisé suite au Praxbind®. Par la suite devant la persistance initiale des saignements, un pool plaquettaire est transfusé (contexte de thrombopénie à 35 G/l) ainsi que 2 CGR ; de la protamine est administrée, ainsi que de l'antithrombine devant un déficit sévère secondaire au syndrome hémorragique. Après stabilisation et plusieurs jours en réanimation l'évolution est favorable et il est transféré au CHU de Nîmes pour la suite de la prise en charge.

c. Analyse synthétique de la réversion de l'anticoagulation chez les patients du groupe A

Le **tableau 14** reprend les différents résultats discutés précédemment.

Le saignement s'est arrêté chez 71,4% des patients après l'administration de Praxbind®. Ces patients ont tous reçu des thérapies adjuvantes de soutien ou à visée hémostatique, décrites dans la partie « Utilisation d'autres thérapies ». Chez tous ces patients le bilan d'hémostase s'est normalisé sauf pour un patient traité par héparine, et deux pour lesquels il n'y a pas eu de bilan de contrôle.

Concernant les deux patients dont le saignement a continué, le bilan est resté perturbé chez l'un des patients mais il était traité au moment du prélèvement par une héparine (contexte de circulation extra corporelle). Ces patients ont également reçu d'autres thérapies de soutien.

Tableau 14 : Résultats des bilans d'hémostase du Groupe A avant et après administration de Praxbind®, délai (h) entre administration et contrôle, utilisation d'autre thérapie de soutien et poursuite du saignement. *Patients sous héparine ; NC : non connu

Cas n°	Sexe	Âge	DFG (ml/min)	Posologie dabigatran	Type d'hémorragie	Avant administration de Praxbind®					Après administration de Praxbind®					Utilisation autre thérapie de soutien	Saignement		
						[Dabigatran] (ng/ml)	TP %	TCAr (TCA s)	TCKr (TCK s)	Fib (g/l)	TT (s)	[Dabigatran] (ng/ml)	Délai	TP %	TCAr (TCA s)			TCKr (TCK s)	Fib (g/l)
2	M	74	88	150mx2g/j	Lié à un traumatisme	133	56	1,11 (36,1)	1,3 (37,5)	2.60		<30	28h32	64		1,06 (30,5)	3,8	Oui	Arrêt
3	M	73	82	150mx2g/j	Intracranien		77		1,46 (42)	3,4								Oui	Arrêt
5	F	82	89	150mx2g/j	Intracranien		78		1,77 (50,8)	2,2	>120 S							Non	NC
9	M	63	85	110mg x2/j	Intracranien	123	56	1,07 (34,7)		4			9h30	69		1,08 (31,3)	3,5	Oui	Poursuite
10	M	32	12	150mgx2/j	Gastro-intestinal		50		2,07 (59,5)	2,1		<30	12h	72		0,99 (28,4)	3.55	Oui	Arrêt
11	M	71	88	150mgx2/j	Intracranien	145	81	1,43 (45,9)		2.37			3h15	100		0,9 (25,9)		Oui	Arrêt
17	M	68	58	150mgx2/j	Autre : choc hémorragique cardiogénique avec hémothorax	241							1h	73	1,32 (43,3)*		3,1	Oui	Poursuite
18	M	75	109	110mg x2/j	Intracranien	46	99	1,11 (35,7)		2.98			11h	100		0,93 (26,6)	3,4	Oui	Arrêt
19	M	86	62	110mg x2/j	Intracranien		51	3,86 (125,4)		1,5								Oui	Arrêt
22	M	67	74	150mgx2/j	Lié à un traumatisme	66						<30	6h20	94		0,88 (24,6)		Oui	Arrêt
26	M	80	48	110mg x2/j	Gastro-intestinal		52		1,35 (37,9)	2			8h	100		0,98 (27,4)	3,1	Oui	Arrêt
29	M	88	89	110mg x2/j	Cardiovasculaire (Dissection aortique)		67		1,74 (48,8)	4,5								Non	NC
31	M	74	90	150mgx2/j	Cardiovasculaire (Déchirure aorte coeliaque)		82		0,88 (23,6)				1h13	67	1,26 (40,6)*		2,5	Oui	Arrêt
37	M	83	39	110mg x2/j	Gastro-intestinal	376	56	1,77 (55,7)		0,9			1h30	97		1,12 (30,2)	2,2	Oui	Arrêt

B. Groupe B : patient nécessitant un geste chirurgical urgent

a. *Aspect biologique*

Sur les 23 patients ayant reçu de l'idarucizumab pour une chirurgie urgente, un total de 22 patients (95,7%) a bénéficié d'un bilan de coagulation avant l'administration d'idarucizumab. Un seul patient (4,3%) n'a pas eu de bilan de coagulation avant l'administration. Il s'agit d'un homme de 55 ans hospitalisé pour greffe dans le cadre d'une insuffisance cardiaque liée à une cardiopathie à coronaires saines. Il est traité par dabigatran 150 mg deux fois par jour pour une FANV. Un bilan est réalisé seulement après l'antagonisation, et avant la transplantation, qui montre des résultats dans la normale, avec un TP à 100%, un TCA ratio à 1,04 et un fibrinogène à 3 g/l.

Les résultats des bilans de coagulation sont résumés dans le **tableau 15**. Tous les patients présentent un bilan d'hémostase perturbé avec des TCA/TCK allongés au-dessus de la valeur normale. 15 patients (65,2%) ont eu un dosage de dabigatran avant antagonisation. La concentration médiane était de 201 ng/ml, avec un minimum à 67 ng/ml et un maximum supérieur à la limite de linéarité à 400 ng/ml. Ce maximum concerne les deux patients suivants.

Le premier patient (**cas n°28**) est un homme de 59 ans hospitalisé la nuit pour une transplantation cardiaque dans un contexte de cardiopathie ischémique et valvulaire. Son DFG estimé à l'admission est de 28 ml/min. Il est traité par dabigatran 110 mg deux fois par jour pour des épisodes de FA paroxystique. La dernière prise date de la veille au soir sans précision sur l'horaire. Son bilan d'hémostase est fortement impacté par le dabigatran avec un TCA supérieur à 150 secondes, un TP inférieur à 10%, et un fibrinogène inférieur à 0,35 g/l. Il n'y a pas de saignement. Le dabigatran est antagonisé à 4h45 et la chirurgie commence à 8h30. Un bilan de contrôle du dosage de dabigatran est réalisé pendant la chirurgie à 9h45 et montre une concentration inférieure à 30 ng/ml. Un contrôle du fibrinogène est également réalisé avec un résultat à 4,2g/l. Le patient est stable pendant la chirurgie et il n'est pas relevé de saignement anormal.

Le deuxième patient (**cas n°35**) est un homme de 81 ans hospitalisé pour une pyélonéphrite emphysémateuse du rein droit avec surinfections de kystes rénaux et orchépididymite droite. Il a comme antécédents une insuffisance cardiaque sur cardiopathie ischémique, ainsi qu'une FA anticoagulée par dabigatran 110 mg deux fois par jour. Son DFG à l'admission est estimé

à 45 ml/min et son bilan d'hémostase réalisé à 20h est lui aussi fortement impacté par la concentration de dabigatran supérieure à 400 ng/ml, avec un TCA supérieur à 150 secondes, un TP inférieur à 10% et un fibrinogène inférieur à 0,35g/l. La dernière prise de dabigatran date de moins de 24 heures sans plus de précision. Il est à noter que le patient est stable et ne saigne pas. Il est décidé le lendemain de réaliser un drainage percutané de l'abcès rénal droit avec pose d'un drain, le dabigatran est donc antagonisé à 15h, avant le geste qui lui est réalisé à 17h. Aucun bilan de contrôle n'a été réalisé depuis celui réalisé à l'admission. L'anticoagulation est reprise par HBPM (Lovenox®) à dose curative, avec un bilan réalisé à J5 montrant un TCA allongé à 1,37 et une activité anti Xa à 1,17 UI/ml (bilan non comptabilisé dans le **tableau 15** car réalisé 5 jours après antagonisation). L'évolution est favorable sous antibiothérapie, avec un retrait du drain et retour à domicile à J15.

Tableau 15 : Bilan d'hémostase du groupe B avant l'administration d'Idarucizumab

	Avant administration d'Idarucizumab						
	Dosage du dabigatran (ng/mL)	TP (%)	TQ (s)	TCA ratio	TCA (s)	TCK ratio	TCK (s)
Médiane	201	73	14	1,79	58,4	1,5	42,2
Minimum	67	<10	12	1,36	44,6	1,34	38,5
Maximum	>400	97	35,4	2,53	>120	1,56	45
n	15	21	21	17	19	3	3

22 patients (95,7%) sur les 23 ayant reçu de l'idarucizumab ont bénéficié d'un bilan d'hémostase de contrôle dans les 72h après l'antagonisation du dabigatran. Ce bilan a été réalisé en médiane 7h20 après l'administration d'idarucizumab, avec un minimum de 1h15 et un maximum de 41h.

Les dosages du dabigatran ont été réalisés chez 7 patients et montrent tous une concentration inférieure à 30 ng/ml. Ils ont été réalisés en médiane 7h35 après l'administration d'idarucizumab, avec un minimum d'1h15 et un maximum de 11h

Dans le **tableau 16** sont présentés les résultats des bilans d'hémostase réalisés après antagonisation. Il est à noter qu'à ce stade presque tous les patients sont anticoagulés sauf 2 : soit par une héparine résiduelle en post CEC, soit par une HBPM en post chirurgie. Les deux patients qui ne reçoivent pas d'héparine ont un TCK normal.

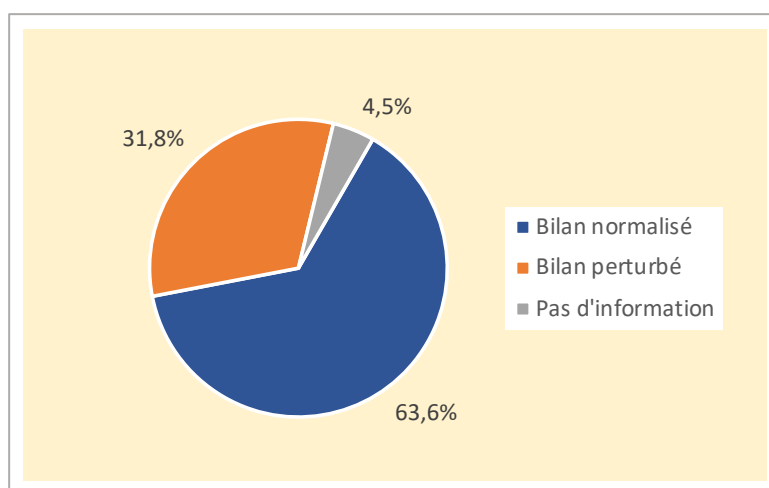
Tableau 16 : Bilan d'hémostase du groupe B après l'administration d'Idarucizumab

	Après administration d'idarucizumab						
	Dosage du dabigatran (ng/mL)	TP (%)	TQ (s)	TCA ratio	TCA (s)	TCK ratio	TCK (s)
Médiane	<30	88	12,6	1,2	37,6	0,92	24,8
Minimum	-	60	11,2	0,98	31,7	-	23
Maximum	-	100	16,9	2,25	52,7	-	26,6
n	7	17	17	16	16	1	2

Pour apprécier la réversion biologique, on se basera seulement sur les 22 patients qui présentaient une hémostase perturbée à l'admission :

- 63,6% (14/22) ont un bilan normal après Praxbind®
- 31,8% (7/22) ont un bilan perturbé, toutefois ils sont tous sous héparine post circulation extracorporelle au moment du prélèvement.
- 4,5% (1/22) n'ont pas eu de contrôle

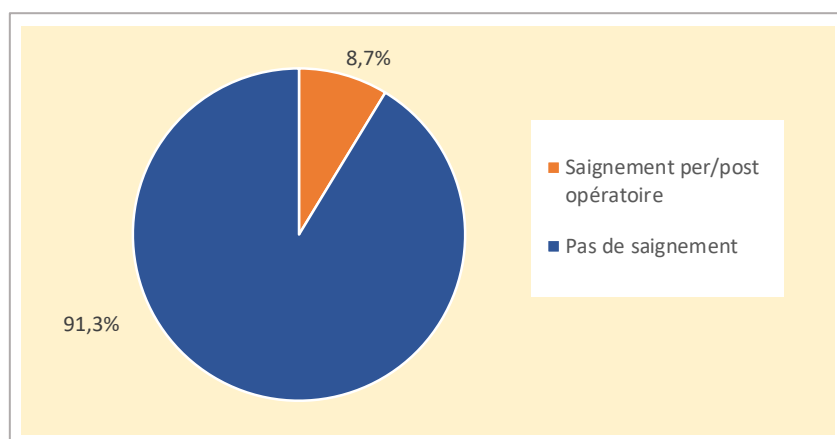
Figure 34 : Évolution du bilan de coagulation après administration de Praxbind® chez les patients du groupe B au bilan perturbé à l'admission (n=22)



b. Aspect clinique

Chez la majorité des patients (21/23 soit 91,3%) il n'a pas été rapporté de saignement en per opératoire ou en post opératoire direct après l'antagonisation du dabigatran par Praxbind®. Cependant deux patients (8,7%) ont présenté des saignements en per opératoire ou en post opératoire immédiat (**Figure 35**).

Figure 35 : Réversion clinique du dabigatran chez les patients du Groupe B après Praxbind®



Le premier patient (**cas n°20**) est un homme de 46 ans hospitalisé pour une transplantation cardiaque sur une insuffisance cardiaque secondaire à une cardiomyopathie d'origine ischémique (post infarctus du myocarde). Il est traité par dabigatran 110 mg deux fois par jour pour un antécédent de thrombus apical et en prévision de l'antagonisation pour la greffe cardiaque (initialement sous Eliquis® puis switché au moment de l'inscription sur liste d'attente nationale). La dernière prise de dabigatran est rapportée la veille au soir. Le bilan d'hémostase réalisé à l'admission à 02h45 montre un TCA à 1,36, un TP à 49% et un fibrinogène à 3,3 g/l. Le dabigatran est antagonisé à 04h00 et le bilan réalisé avant incision à 14h50 montre une concentration de dabigatran inférieure à 30 ng/ml, un TCA normalisé à 1,04, un TP à 49% (FII = 60%, FV = 41%, FVII = 31% et FX = 56%) et un fibrinogène à 3 g/l. La transplantation cardiaque orthotopique est réalisée, sans complication rapportée, néanmoins à l'arrêt de la circulation extracorporelle (CEC) à 19h00 est rapporté un saignement qualifié d'anormal malgré la perfusion de protamine et ce saignement nécessite l'administration de PPSB. L'évolution est bonne, aucun nouveau saignement n'est rapporté et à J6 le patient est transféré de réanimation pour la suite de la prise en charge.

Le deuxième patient (**cas n°30**) est un homme de 55 ans qui est également hospitalisé pour greffe cardiaque, cette fois ci dans le contexte d'une insuffisance cardiaque terminale secondaire à une cardiomyopathie dilatée à coronaires saines. Il est traité par dabigatran 150 mg deux fois par jour dans le cadre d'une FA, la dernière prise date de la veille. A l'admission à 23h00 le dabigatran est antagonisé par administration de Praxbind®. Un bilan est réalisé seulement après antagonisation et montre un TP à 100%, un TCA ratio à 1,04 et un fibrinogène à 3 g/l. La transplantation se passe sans complication notable mais directement après déclampage le greffon présente une dysfonction majeure et le patient présente une vasoplégie, et une coagulopathie intravasculaire disséminée avec un syndrome thrombotique puis un syndrome hémorragique. Il est pris en charge par ECMO et par transfusion massive de 4 CGR, 4 PFC, 1 CPA, 3g de Fibrinogène, du PPSB 100 ml et du Facteur VII recombinant (Novoseven®)10mg. La concentration plasmatique du dabigatran est mesurée inférieure à 30 ng/ml au moment du choc hémorragique il présente également un TCA à 2,43, un TP à 35% (FII=18%, FV=24%, FVII=32%, FX=19%) et un fibrinogène à 1g/l. A noter également une hémoglobine à 4g/dl et des plaquettes à 43 G/L. Le patient décède à 17h45 d'un état de choc hémorragique réfractaire.

c. Analyse synthétique de la réversion de l'anticoagulation chez les patients du groupe B

Le **tableau 17** reprend les différents résultats discutés précédemment.

91,3% des patients (21/23) ont présenté une hémostase normale en per ou post opératoire après l'administration de Praxbind®. Ces patients ont tous reçu des thérapies adjuvantes de soutien ou à visée hémostatique pendant l'opération. Chez ces patients, 8 ont un bilan d'hémostase perturbé mais les patients étaient sous héparine au moment du prélèvement.

Pour les deux patients qui ont présenté un saignement per opératoire, le bilan de contrôle est normalisé (malgré la présence d'héparine rapportée). Ces patients ont également reçu d'autres thérapies de soutien.

Tableau 17 : Résultats des bilans d'hémostase du Groupe B avant et après administration de Praxbind®, délai (h) entre administration et contrôle, utilisation d'autre thérapie de soutien, et présence d'un saignement per opératoire. *Patients sous héparine ** Réalisé 5 jours après

Cas n°	Sexe	Âge	DFG (ml/min)	Posologie dabigatran	Type de chirurgie	Avant administration de Praxbind®						Après administration de Praxbind®						Utilisation autre thérapie de soutien	Saignement per opératoire	
						[Dabigatran] (ng/ml)	TP %	TCAr (TCA s)	TCKr (TCK s)	Fib (g/l)	TT (s)	[Dabigatran] (ng/ml)	Délai	TP %	TCAr (TCA s)	TCKr (TCK s)	Fib (g/l)			
1	F	77	56	110mg x2/j	Chirurgie orthopédique	176	71	1,6 (50,7)	1,5 (42,2)	4.01	>120							<23 s	Oui	Non
4	M	63	40	110mg x2/j	Transplantation cardiaque	105	87	1,63 (52,7)		3.44									Oui	Non
6	F	58	40	110mg x2/j	Transplantation cardiaque	267	71	2,28 (73,5)		1.18									Oui	Non
7	M	64	48	110mg x2/j	Transplantation cardiaque		56	1,97 (63,9)		2,4									Oui	Non
8	F	87	29	110mg x2/j	Néphrostomie urgente	67	80	1,63 (52,8)											Oui	Non
12	M	59	46	150mgx2/j	Transplantation cardiaque	76	88	1,47 (47,8)		2.88									Oui	Non
13	F	64	43	110mg x2/j	Transplantation cardiaque		95		1,56 (45)	2,3	>120								Oui	Non
14	F	44	68	110mg x2/j	Transplantation cardiaque		97		1,34 (38,5)	3,9	>120								Oui	Non
15	M	52	57	150mgx2/j	Transplantation cardiaque	218	75	1,51 (49)		2.18									Oui	Non
16	F	46	54	110mg x2/j	Transplantation cardiaque		73	1,79 (57,9)		2									Oui	Non
20	M	46	71	110mg x2/j	Transplantation cardiaque		49	1,36 (44,6)		3,3									Oui	Oui
23	M	61	90	110mg x2/j	Transplantation cardiaque		86	1,98 (65,3)		3,1									Oui	Non
24	M	56	29	110mg x2/j	Transplantation cardiaque		69	1,73 (56)		4,3									Oui	Non
25	M	63	65	110mg x2/j	Transplantation cardiaque	181	67	1,81 (58,4)		3.71									Oui	Non
27	F	49	52	150mgx2/j	Transplantation cardiaque	246	79	2,38 (77,2)		2.70									Oui	Non
28	M	59	28	110mg x2/j	Transplantation cardiaque	>400	32	>120 s		<0,35									Oui	Non
30	M	55	51	150mgx2/j	Transplantation cardiaque														Oui	Oui
32	M	60	23	110mg x2/j	Transplantation cardiaque	83													Oui	Non
33	M	20	81	150mgx2/j	Transplantation cardiaque	201	57	2,15 (70,6)		2.09									Oui	Non
34	M	52	45	150mgx2/j	Transplantation cardiaque	241	63	2,53 (83,3)		1.87									Oui	Non
35	M	81	45	110mg x2/j	Drainage abcès rein droit	>400	<10	> 120 s		<0,35									Oui	Non
36	M	48	59	150mgx2/j	Transplantation cardiaque	251	75	1,99 (62,8)		1.70									Oui	Non
38	F	48	67	150mgx2/j	Transplantation cardiaque	97	95	1,44 (45)		3.16									Oui	Non

V. Évolution

Dans cette partie va être abordée l'évolution des patients suite à la réversion du dabigatran par Praxbind®, notamment la survenue de thrombose et la reprise d'une anticoagulation précoce, la mortalité, la survenue d'un effet rebond et enfin la reprise d'une anticoagulation orale au long cours. Ces résultats sont détaillés pour chaque patient sous forme de tableau en **Annexe 4** pour le Groupe A et en **Annexe 5** pour le Groupe B.

A. Survenue de thrombose et reprise d'un traitement anticoagulant

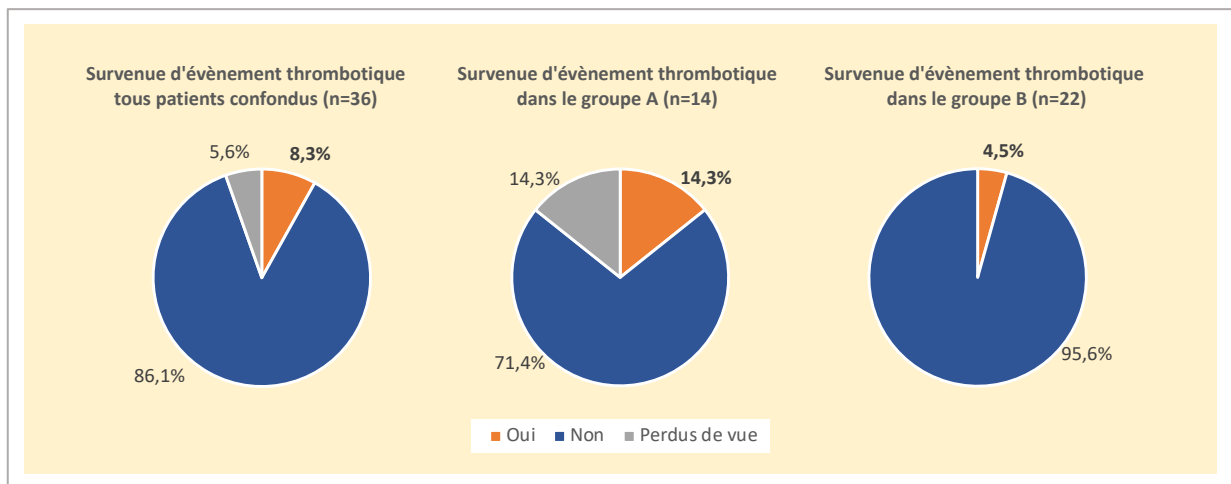
La survenue d'évènements thrombotiques à 30 jours est de 7,1% dans le groupe A (1/14), 4,5% dans le groupe B (1/22) et 5,5% au total (2/36).

A 90 jours elle est de 14,3% dans le groupe A (2/14), 4,5% dans le groupe B (1/22) et 8,3% au total (3/36) (**Figure 36**).

Ces évènements thrombotiques sont survenus à J2, J3 et J35 post administration de Praxbind® et chez deux des patients concernés il n'y avait pas de traitement anticoagulant instauré (66,6%).

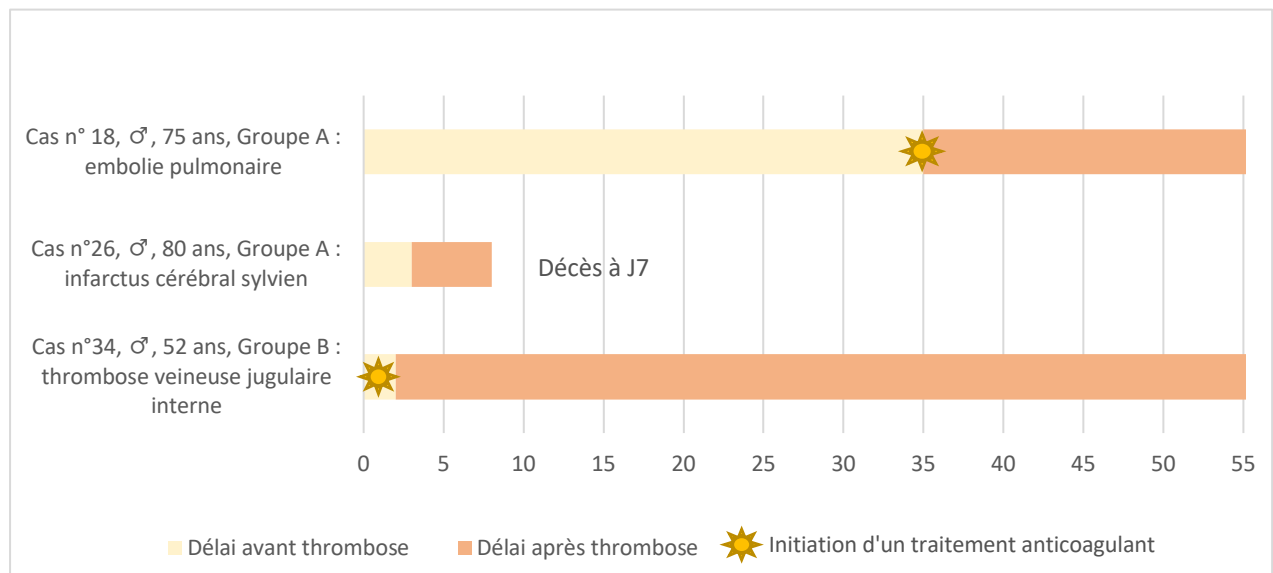
A noter 2 patients du groupe A perdus de vue pour lesquels l'information n'est pas connue et 1 patient retiré du groupe B car décédé directement dans les suites de sa prise en charge.

Figure 36 : Survenue d'évènements thrombotiques dans les différents groupes (à J90)



Le résumé des événements thrombotiques est fourni dans la **figure 37** avec l'âge et le sexe des patients, le type d'évènement thrombotique et son délai de survenue ainsi que la reprise ou non d'un traitement anticoagulant.

Figure 37 : Délai de survenue d'un évènement thrombotique post injection d'Idarucizumab (jours)



Les détails des évènements thrombotiques vont être décrits :

Le premier patient (**cas n°18**) à avoir présenté un évènement thromboembolique est un homme de 75 ans aux antécédents d'HTA et FANV sans cardiopathie sous-jacente, traité par dabigatran 110 mg deux fois par jour, qui a présenté une aphasie, une hémiparésie droite et une

paralysie faciale centrale gauche. Il est adressé aux UTEC et le scanner cérébral révèle un hématome profond gauche du thalamus et de la corne postérieure de la capsule interne gauche, accompagné d'une hémorragie intra-ventriculaire. Après réversion par idarucizumab et équilibration du traitement antihypertenseur, l'évolution a été lentement favorable avec toutefois une séquelle à type d'hémi-parésie droite. L'utilisation d'anticoagulant à dose curative a été contre indiquée et l'évolution a été bonne avec un transfert en soins de suite et rééducation. Une indication de fermeture de l'auricule est retenue et lors du bilan préopératoire à J35 post idarucizumab, le patient a bénéficié d'un angioscanner thoracique qui a révélé une embolie pulmonaire sous segmentaire bilatérale asymptomatique. Un écho doppler veineux est réalisé retrouvant une thrombose veineuse profonde distale du membre inférieur droit. Devant le caractère asymptomatique et la contre-indication aux anticoagulants un traitement par héparine de bas poids moléculaire à dose préventive (0.4 l/j) est introduit et un traitement symptomatique de la TVP distale est mis en place par chaussette de compression classe 3. La procédure de fermeture de l'auricule a été réalisée un an après avec des suites simples, le traitement anticoagulant est arrêté et un antiagrégant plaquettaire (Kardégic 75 mg) est introduit.

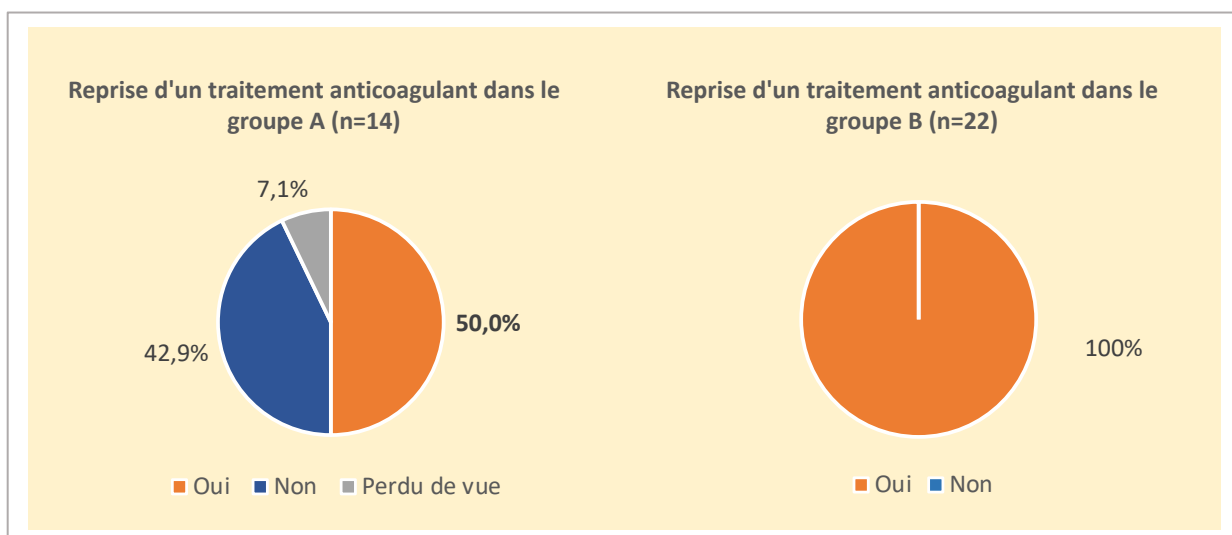
Le deuxième patient (**cas n°26**) est un homme de 80 ans aux antécédents d'AVC ischémique, de cardiopathie hypertrophique et rythmique, de FA et d'hypertension artérielle qui présente dans l'après-midi des nausées puis une hématomèse caillottante, il est admis en réanimation pour choc hémorragique sur ulcère du cardia favorisé par la prise de dabigatran. L'idarucizumab est injecté à 22h, il est également traité par transfusion massive (6 CGR, 1 CPA, 4PFC), par Exacyl® 1g (acide tranexamique), et par Clottafact® 3g (fibrinogène). Une fibroscopie oesogastroduodénale est également réalisée et un inhibiteur de pompe à proton et de la sandostatine sont introduits. Le traitement anticoagulant n'a pas été réintroduit devant le risque hémorragique. L'évolution directe est favorable après contrôle du saignement et transfusion, sans récurrence de saignement avec une hémoglobine à 2h stabilisée à 11g/dl. A J3, 69h après injection de Praxbind®, il présente un infarctus cérébral sylvien gauche massif sur occlusion de la terminaison carotidienne et est transféré dans l'unité neuro-vasculaire. Du fait de la gravité du tableau neurologique et des antécédents récents, il n'a pas pu être proposé de traitement spécifique en phase aiguë. A J6 il est décidé de limiter les soins et d'entreprendre des soins de confort. Le patient décède à J7 après la prise en charge.

Le troisième patient (**cas n°34**) est un homme de 52 ans atteint d'une dysplasie ventriculaire arythmogène droite, connu depuis l'âge de 22 ans, porteur d'une défibrillateur

automatique implantable. Il est anticoagulé par dabigatran 150mg deux fois par jour pour plusieurs épisodes de fibrillation auriculaire. Il est en attente de greffe depuis 2018 et il est hospitalisé pour une transplantation cardiaque. Avant l'incision 5g d'idarucizumab sont administrés. La greffe est compliquée initialement par une dysfonction ventriculaire droite initiale, une détresse respiratoire aiguë multifactorielle (dysfonction VD, suspicion de pneumonie infectieuse, surcharge hydrosodée) et une insuffisance rénale aiguë ayant nécessité une épuration extra rénale. Au niveau hémodynamique, il est mis sous anticoagulation préventive par Enoxaparine (Lovenox ®) à J1 post opératoire. Une thrombose veineuse jugulaire droite est mise en évidence par échographie à J2 de la prise en charge, ce qui impose une anticoagulation par héparine sodique à dose curative, puis par héparine calcique à J8 puis relayé par AVK à J17. Il sort de réanimation et est transféré en chirurgie cardiaque, apyrétique, cicatrisé et en cours de ré-autonomisation. Les suites sont simples.

Concernant la reprise de l'anticoagulation, l'analyse globale des résultats montre qu'une anticoagulation parentérale a été reprise chez 50% des patients du groupe A (7/14) et chez 100% des patients du groupe B (22/22). Cette anticoagulation a été introduite en moyenne à 14 jours dans le groupe A et 1,2 jours dans le groupe B. Il s'agissait à chaque fois d'une héparine de bas poids moléculaire (**figure 38**).

Figure 38 : reprise d'une anticoagulation dans le groupe A et B

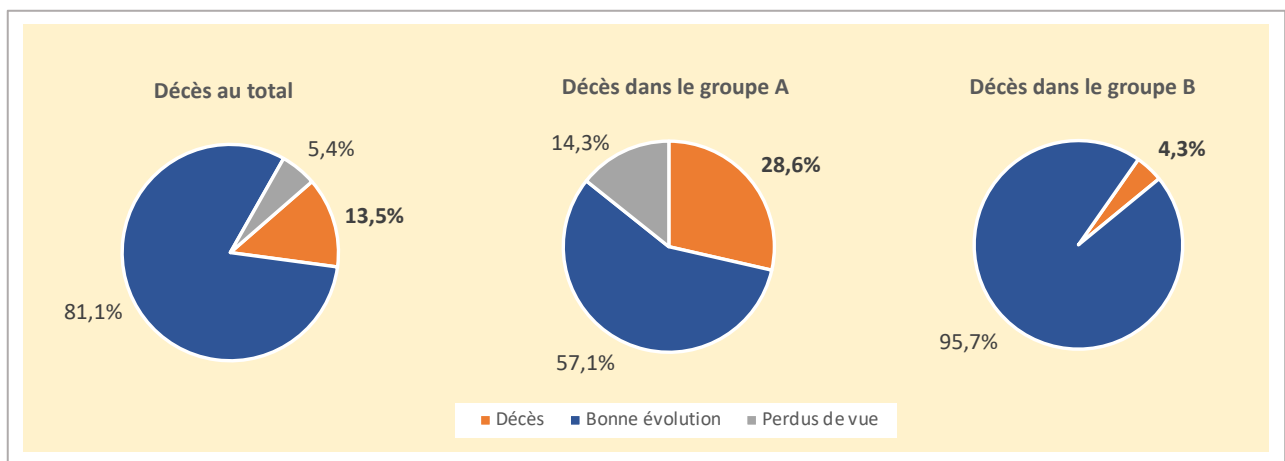


B. Mortalité

Le taux de mortalité à 30 et à 90 jours est de 28,6% dans le groupe A (4/14), de 4,3% dans le groupe B (1/23) et de 13,5% sur le total des patients (5/37) (**figure 39**). 60% des décès sont survenus dans les 5 jours.

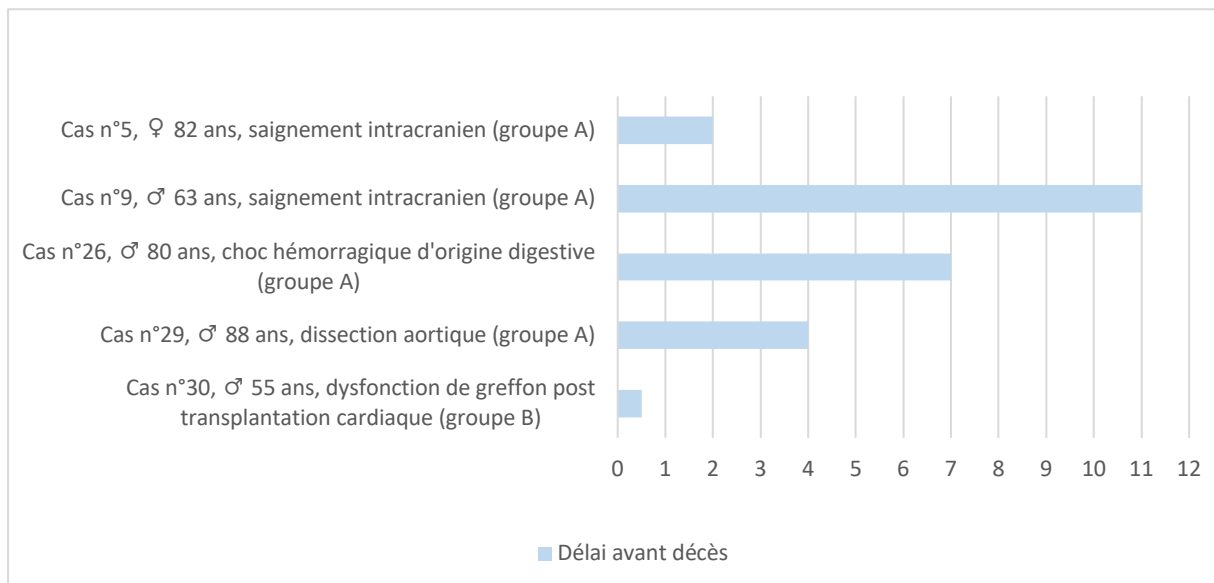
Concernant le groupe A, la mortalité était de 33,3% chez les patients présentant un saignement intracrânien (2/6) et chez les patients présentant un saignement gastro-intestinal (1/3), et de 50% chez les patients présentant un saignement rétro péritonéal avec 1 décès suite à une dissection aortique (1/2). Dans les causes traumatiques et les autres causes de saignement il n'y a pas eu de décès.

Figure 39 : Proportion de décès survenus dans les différents groupes



Dans la **figure 40** sont résumés les différents cas, avec l'âge, le sexe, l'indication d'administration d'idarucizumab initiale (groupe A ou groupe B), la cause du décès ainsi que le délai de survenue par rapport à l'administration du Praxbind®. Les cas sont détaillés à la suite.

Figure 40 : Délai de survenue d'un décès post administration de Praxbind® (en jours)



Le premier cas (**cas n°5**) est une femme de 82 ans aux antécédents de FANV, de diabète non insulino-dépendant, et d'HTA qui présente début d'après-midi une survenue brutale de céphalées, de nausées et de vertiges. Elle est aphasique à l'arrivée aux urgences avec un score de Glasgow à 4. Le scanner cérébral révèle un volumineux hématoème temporo-occipital gauche accompagné d'un volumineux hématoème sous-dural de la convexité gauche entraînant un engagement temporal interne et une compression du tronc cérébral. Le dabigatran est antagonisé aux UTEC à 16h. Devant la gravité de l'état clinique et des lésions au scan une décision est prise avec la famille d'une limitation des soins avec prise en charge de confort. Après mise en place de soins palliatifs la patiente décède à J2 de la prise en charge.

Le deuxième patient (**cas n°9**) est un homme de 63 ans aux antécédents de FA, HTA, AVC ischémique, dyslipidémie, dysthyroïdie qui présente à 8h30 un déficit sensitivomoteur de l'hémicorps gauche. Il est adressé aux UTEC où l'angioscanner révèle un hématoème capsulo thalamique profond volumineux. Initialement la prise en charge a consisté en une surveillance rapprochée avec mise en place d'un traitement antihypertenseur, anti nauséux et par une antagonisation du dabigatran par Idarucizumab (à 12h). Cependant devant une seconde aggravation brutale, le scanner cérébral retrouve une aggravation de l'hémorragie intraparenchymateuse motivant la pose de dérivation ventriculaire externe (DVE) en urgence. Il est alors transféré en réanimation où lors du déclampage de la DVE il présente une aggravation rapide de son état neurologique avec apparition d'une mydriase droite aréactive avec un liquide initialement citrin puis rapidement hémattique avec tarissement du drainage. Le 3ème scanner

cérébral met en évidence une majoration importante de l'hématome intra cérébral avec inondation tétra ventriculaire et déviation de la ligne médiane sans indication chirurgicale. L'évolution a été défavorable avec une absence de signes de réveil à la levée des sédations, et la persistance d'une hypertension intracrânienne réfractaire sans aucune thérapeutique médicale ou chirurgicale, ayant conduit au décès par mort encéphalique à J11 de la prise en charge initiale.

Le cas du troisième patient (**cas n°26**) a déjà été écrit précédemment, c'est un homme de 80 ans aux antécédents d'AVC ischémique, de cardiopathie hypertrophique et rythmique, de FA et d'hypertension artérielle qui présente dans l'après-midi un choc hémorragique sur ulcère du cardia. L'idarucizumab est injecté à 22h et l'évolution directe est favorable, mais trois jours plus tard il présente un infarctus cérébral sylvien gauche massif, sans possibilité de traitement spécifique. Il est décidé de limiter les soins et le patient décède à J7 de la prise en charge.

Le quatrième patient (**cas n°29**) est un homme de 88 ans aux antécédents de syndrome parkinsonien, de dysfonction sinusale, porteur de pacemaker, anticoagulé par dabigatran 110mg deux fois par jour pour une fibrillation auriculaire. Il est admis aux urgences pour douleurs thoraciques où est diagnostiquée une dissection aortique de type A, l'idarucizumab est administré mais n'y a pas de possibilité thérapeutique chirurgicale. Il décède à J4 de la prise en charge après discussion pluridisciplinaire pour mise en place soins palliatifs.

Le cinquième et dernier cas (**cas n°30**) est un homme de 55 ans hospitalisé pour transplantation cardiaque sur une insuffisance cardiaque terminale liée à une cardiopathie dilatée à coronaires saines d'étiologie probablement valvulaire. Il est anticoagulé par dabigatran 150mg deux fois par jour pour une fibrillation ventriculaire. Le dabigatran est antagonisé par idarucizumab à son admission dans le service à 23h et la transplantation commence 5 heures plus tard. Directement après déclantage le greffon présente une dysfonction majeure et le patient présente une vasoplégie, et une probable coagulopathie intravasculaire disséminée avec une association d'un syndrome thrombotique puis d'un syndrome hémorragique. Il est pris en charge par ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle) et par transfusion massive de 4 CGR, 4 PFC, 1 CPA, 3g de fibrinogène, du PPSB 100 ml et du Facteur VII recombinant (Novoseven®)10mg. La concentration plasmatique du dabigatran est mesurée à < 30 ng/ml au moment du choc hémorragique. Le patient décède à 17h45 d'un état de choc hémorragique réfractaire.

C. Effet rebond

L'effet rebond a été défini comme la réapparition de concentrations plasmatiques de dabigatran libre et/ou l'allongement concomitant des tests de coagulation, avec ou sans réapparition de saignement. Les patients perdus de vue (1 dans le groupe A), décédés directement après la prise en charge (1 dans le groupe B), ou pour lesquels il n'y a pas eu de bilan de contrôle ou très tardif n'ont pas été inclus (4 dans le groupe A n'ont eu aucun bilan durant l'hospitalisation après administration de Praxbind®, 1 dans le groupe B avec un bilan tardif à J5).

Dans ce contexte un probable effet rebond a été mis en évidence chez 3,3% des patients, tous groupes confondus (1 patient sur 30) :

- 1 probable dans le groupe B (4,7%) (1/21)
- 0 dans le groupe A (0/9)

L'effet rebond a été qualifié de « probable » car malgré un allongement des temps de coagulation, et un saignement concomitant, le dosage spécifique du dabigatran n'a jamais été réalisé pour l'objectiver avec certitude.

Le patient concerné est un homme de 20 ans, greffé dans la matinée pour insuffisance cardiaque sur dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss. A son admission son bilan mettait en évidence une concentration de dabigatran à 201 ng/ml, un TCA ratio à 2,15, un TP à 57% (FII = 58%, FV = 51%, FVII = 38%, FX = 52%) et un fibrinogène à 2g/l et un débit de filtration glomérulaire estimé à 81ml/min. La dernière prise de dabigatran est rapportée de la veille au soir. La transplantation se déroule sans complication et le dosage du dabigatran réalisé 8h30 après neutralisation montre une concentration inférieure à 30ng/ml. Dans les suites, à J2 de la chirurgie et de la neutralisation du dabigatran, le patient a présenté des rectorragies peu abondantes mais nécessitant la transfusion d'un culot érythrocytaire. Parallèlement l'anticoagulation est arrêtée mais les bilans de coagulation réalisés mettent en évidence un allongement du TCA persistant malgré l'arrêt de l'anticoagulation (TCA mesuré à 2,54 le 30/01, avec un TP à 67% et un fibrinogène à 4g/l). Le dosage de dabigatran n'a pas été réalisé.

D. Reprise d'un traitement anticoagulant oral au long cours

Au total 21,9% des patients ont repris une anticoagulation orale au long cours après l'administration de Praxbind® (**Figure 41**).

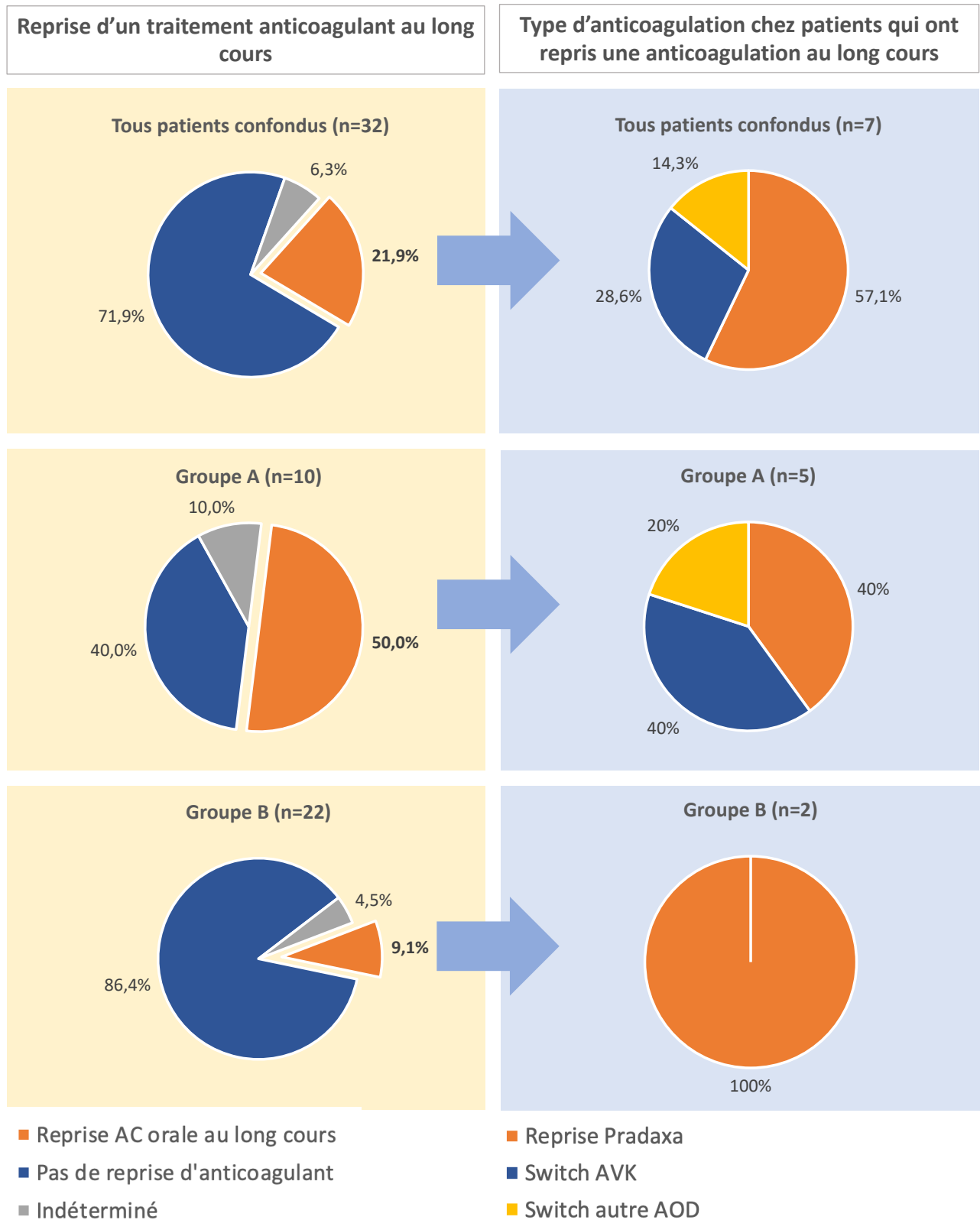
Chez les patients du groupe A, en ne tenant pas compte des 4 patients décédés :

- 50% (5 sur 10) des patients ont repris une anticoagulation au long cours : 2 ont repris leur traitement habituel Pradaxa®, 2 ont été passés sous AVK et 1 a changé d'AOD (Apixaban)
- 40% (4 sur 10) n'ont pas repris de traitement anticoagulant, principalement pour cause de contre-indication après un saignement intracrânien. Ces patients ont par la suite bénéficié d'une fermeture de l'auricule.
- Pour 10% (1 sur 10) des patients l'information n'était pas disponible

Chez les patients du groupe B, en ne tenant pas compte d'un patient décédé :

- 9,1% (2 sur 22) des patients ont repris une anticoagulation au long cours : il s'agit des deux patients sur trois du groupe B qui n'ont pas subi de transplantation cardiaque. Les deux ont repris leur traitement habituel Pradaxa®
- 86,4% (19 sur 22) n'ont pas repris de traitement anticoagulant, car ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque ils n'avaient plus d'indication à une anticoagulation au long cours.
- Pour 4,5% (1 sur 22) des patients l'information n'était pas disponible.

Figure 41 : Reprise d'une anticoagulation au long cours dans les différents groupes (tous patients confondus, groupe A et groupe B) et type d'anticoagulation prescrite pour les patients concernés



VI. Comparaison avec l'étude RE-VERSE AD

A. Caractéristiques générales

Les caractéristiques des patients de notre groupe A sont similaires aux caractéristiques rapportées dans RE-VERSE AD. On observe néanmoins une clairance de la créatinine plus élevée dans notre cohorte (77,7ml/min versus 50,8ml/min dans RE-VERSE AD).

Tableau 18 : Caractéristiques générales des patients dans le groupe A de RE-VERSE AD comparativement au groupe A du CHU de Montpellier

Caractéristiques	RE-VERSE AD (Groupe A) n=301	CHU Montpellier (Groupe A) n=14
Age (années) - Médiane (Range)	79 (24-96)	74 (32-88)
Sexe masculin (%)	172 (57,1)	13 (86,6)
Poids (Kg) - Médiane (min-max)	74 (35-231)	91,7 (68-109)
Comorbidités - n (%)		
Hypertension	237 (78,7)	9 (64,3)
Insuffisance cardiaque	117 (38,9)	5 (35,7)
Diabète	95 (31,6)	1 (7,1)
Coronaropathie	110 (36,5)	4 (28,6)
Antécédent d'AVC ischémique	73 (24,3)	5 (35,7)
Antécédent d'accident ischémique transitoire	27 (9,0)	0
Antécédent d'embolie systémique	20 (6,6)	1 (7,1)
Antécédent d'hémorragie majeure	27 (9,0)	0
Cancer actuel	23 (7,6)	1 (7,1)
Clairance créatinine (ClCr) (mL/min)		
Médiane (min-max)	50,8 (6,1-216,9)	77,7 (28,3-165,8)
Distribution des ClCr - n (%)		
≥ 80 mL/min	58 (19,3)	4 (28,6)
50 - 79 mL/min	95 (31,6)	3 (21,4)
30 - 49 mL/min	86 (28,6)	2 (14,3)
< 30 mL/min	53 (17,6)	-
Non connu	9 (3,0)	5 (35,7)
Indication of dabigatran etexilate - no (%)		
Fibrillation auriculaire	288 (95,7)	13 (92,9)
Chirurgie orthopédique	0	0
Maladie thromboembolique veineuse	5 (1,7)	0
Autre (Hors AMM)	8 (2,7)	1 (7,1)
Concentration de dabigatran à l'admission - ng/mL		
Médiane (min-max)	110 (-)	133 (46-376)

Les caractéristiques des patients de notre groupe B divergent par rapport aux caractéristiques rapportées dans RE-VERSE AD sur plusieurs points.

L'âge médian dans notre cohorte était de 58 ans contre 77 ans dans RE-VERSE AD. Concernant les comorbidités on retrouve 91,3% des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque dans notre cohorte contre 36,2% dans RE-VERSE AD. La concentration initiale de dabigatran était également plus élevée dans notre groupe (201ng/ml contre 73,6ng/ml).

Tableau 19 : Caractéristiques générales des patients dans le groupe B de RE-VERSE AD comparativement au groupe B du CHU de Montpellier

Caractéristiques	RE-VERSE AD (Groupe B) n=202	CHU Montpellier (Groupe) n=23
Age (années) - Médiane (Range)	77 (21-96)	58 (20-87)
Sexe masculin (%)	102 (50,5)	15 (65,2)
Poids (Kg) - Médiane (min-max)	77 (39-169)	72 (42,8-121,3)
Comorbidités - n (%)		
Hypertension	157 (77,7)	3 (13,0)
Insuffisance cardiaque	65 (32,2)	21 (91,3)
Diabète	57 (28,2)	3 (13,0)
Coronaropathie	68 (33,7)	10 (43,5)
Antécédent d'AVC ischémique	36 (17,8)	4 (17,4)
Antécédent d'accident ischémique transitoire	20 (9,9)	-
Antécédent d'embolie systémique	16 (7,9)	3 (13,0)
Antécédent d'hémorragie majeure	10 (5,0)	-
Cancer actuel	20 (9,9)	3 (13,0)
Clairance créatinine (ClCr) (mL/min)		
Médiane (min-max)	56 (7,9-198,7)	51 (23-90)
Distribution des ClCr - n (%)		
≥ 80 mL/min	50 (24,8)	2 (8,7)
50 - 79 mL/min	68 (33,7)	12 (52,2)
30 - 49 mL/min	41 (20,3)	8 (34,8)
< 30 mL/min	38 (18,8)	1 (4,3)
Non connu	5 (2,5)	-
Indication of dabigatran etexilate - no (%)		
Fibrillation auriculaire	190 (94,1)	15 (56,2)
Chirurgie orthopédique	3 (1,5)	-
Maladie thromboembolique veineuse	4 (2,0)	1 (4,3)
Autre (Hors AMM)	5 (2,5)	7 (30,4)
Concentration de dabigatran à l'admission - ng/mL		
Médiane (min-max)	73,6 (Non connu)	201 (67-400)

B. Indications de l'idarucizumab

Dans le groupe A de notre cohorte, la majorité des saignements étaient représentés par des saignements intracrâniens (42,9%), tandis que dans le groupe A de RE-VERSE AD ce sont les saignements gastro-intestinaux qui étaient majoritaires (45,5%) (**Tableau 20**)

Tableau 20 : Types de saignements observés dans le groupe A de RE-VERSE AD comparativement au groupe A du CHU de Montpellier

Type de saignement - n (%)	RE-VERSE AD (Groupe A) n=301	CHU Montpellier (Groupe A) n=14
Intracrânien	98 (32,6)	6 (42,9)
Gastro intestinal	137 (45,5)	3 (21,4)
Lié à un traumatisme	78 (25,9)	2 (14,3)
Rétro péritonéal	10 (3,3)	2 (14,3)
Intramusculaire	9 (3,0)	-
Intra péricardique	7 (2,3)	-
Intra articulaire	5 (1,7)	-
Intraoculaire	1 (0,3)	-
Non identifié	4 (1,3)	-
Autre	52 (17,3)	1 (7,1)

Dans le groupe B de notre cohorte, la très grande majorité c'est-à-dire 87% des patients (21/23) a reçu du Praxbind® avant une transplantation cardiaque. Dans l'étude RE-VERSE AD aucun patient n'a reçu d'idarucizumab dans cette indication (**Tableau 21**). Les indications majoritaires étaient des chirurgies dans le cadre d'affection abdominale (24,3%), de fracture (20,3%) ou d'affection cardiovasculaire autre qu'une transplantation (18,3%).

Tableau 21 : Types de chirurgies observées dans le groupe B de RE-VERSE AD comparativement au groupe B du CHU de Montpellier. * Correspondent toutes à des transplantations cardiaques.

Type de chirurgie - n (%)	RE-VERSE AD (Groupe B) n=202	CHU Montpellier (Groupe B) n=23
Affection cardiovasculaire	37 (18,3)	20 (87,0) *
Affection ou infection abdominale	49 (24,3)	-
Affection dermatologique	6 (3,0)	-
Affection système nerveux central	17 (8,4)	-
Fracture ou arthrite septique	41 (20,3)	1 (4,3)
Affection pancréatique ou hépatobiliaire	14 (6,9)	-
Affection respiratoire	14 (6,9)	-
Affection des reins ou des voies urinaires	11 (5,4)	2 (8,7)
Septicémie ou sepsis	8 (4,0)	-
Complication postopératoire	3 (1,5)	-
Affection gynécologique	1 (0,5)	-
Empoisonnement : surdosage délibéré	1 (0,5)	-

C. Utilisation d'autres thérapies

Dans le groupe A de notre cohorte 85,7% des patients ont reçu un traitement de soutien ou hémostatique en plus du Praxbind® contre 66,8% des patients dans le groupe A de RE-VERSE AD. Dans notre cohorte ce sont essentiellement des expenseurs du volume plasmatique qui ont été utilisés (78,6%), puis des produits sanguins labiles (50%) alors que dans RE-VERSE AD c'est l'inverse (61,5% de produits sanguins labiles, 22,9% d'expenseurs du volume plasmatique). Concernant les médicaments dérivés du sang, aucun patient n'a reçu de rFVIIa, de CCP, CCPa dans notre cohorte tandis que cela concerne 6,6% des patients du groupe A dans RE-VERSE AD. L'administration de fibrinogène était de 21,4% dans notre groupe mais n'était pas rapportée dans l'étude pivot.

Dans le groupe B de notre cohorte 100% des patients a reçu un traitement de soutien ou hémostatique en plus du Praxbind® contre 39,1% des patients dans le groupe A de RE-VERSE AD. Ce sont essentiellement des expenseurs plasmatiques qui ont été utilisés (100% contre 20,8% dans RE-VERSE AD), puis des produits sanguins labiles (82,6% contre 26,2% dans RE-

VERSE AD) majoritairement représentés par l'autotransfusion (73,9%), qui n'a pas été rapportée dans l'étude pivot. Concernant les médicaments dérivés du sang, 8,7% ont reçu du CCP (contre 2,2% dans RE-VERSE AD) et 4,3% ont reçu du rFVIIa (contre 0,8% dans RE-VERSE AD). L'administration de fibrinogène était de 26,1% dans notre groupe mais n'était pas non plus rapportée dans RE-VERSE AD.

On note une utilisation importante de l'acide tranexamique dans le groupe A et B de notre étude (35,7% et 82,6% respectivement) tandis qu'elle était moindre dans l'étude RE-VERSE AD (11,6% et 4% respectivement).

D. Réversion de l'anticoagulation

Dans l'étude RE-VERSE AD la réversion biologique de l'anticoagulation, évaluée à partir des temps de coagulation dTT et ECT, a été observé chez 100% des patients évaluables et a été mise en évidence immédiatement après l'administration de Praxbind® et s'est maintenue pendant 24 heures chez la plupart des patients. Dans notre cohorte nous l'avons mis en évidence sur la base de la normalisation du bilan d'hémostase chez 65,7% des patients au total (69,2% dans le groupe A, 63,6% dans le groupe B).

Concernant l'aspect clinique, dans RE-VERSE AD, chez 67,7% des patients du groupe A, le saignement s'est arrêté dans les premières 24h, et dans le groupe B, l'hémostase a été rapportée comme normale dans 93,4% des cas. On retrouve des chiffres similaires dans notre cohorte avec un arrêt des saignements chez 69,2% de patients du groupe A et une hémostase per opératoire normale chez 91,3% des patients du groupe B.

Tableau 22 : Réversion clinique et biologique dans l'étude RE-VERSE comparé à notre cohorte

	RE-VERSE AD (Groupe A) n=301	CHU Montpellier (Groupe A) n=14	RE-VERSE AD (Groupe B) n=301	CHU Montpellier (Groupe B) n=23	RE-VERSE AD (Total) n=503	CHU Montpellier (Total) n=37
Réversion biologique	100%	69,2%	100%	63,6%	100%	65,7%
Réversion clinique	67,7%	71,4%	93,4%	91,3%	-	-

E. Évolution

L'évolution des patients concernant la survenue d'un évènement thrombotique, d'un effet rebond et la mortalité, dans RE-VERSE AD et notre cohorte, sont résumés dans le **Tableau 23**.

Concernant la survenue d'évènements thrombotiques, elle était de 5,5% à 30 jours et de 8,3% à 90 jours (3/36) ce qui est similaire à ce qui a été retrouvé dans RE-VERSE AD (4,8% à J30 et 6,8% à J90).

Le taux de mortalité (à J30 et J90) dans le groupe A semble supérieur à celui observé dans le groupe A de RE-VERSE AD (13,5% à J30, 18,8% à J90) mais n'est pas significativement différent étant donné la taille de notre l'échantillon.

Concernant l'effet rebond, dans RE-VERSE AD une réapparition des concentrations de dabigatran non lié au-dessus de 20ng/ml a été observée pour 23% des patients, majoritairement après la 12^{ème} heure. Dans notre cohorte, seul 1 effet rebond (3,3%) probable a été observé, concernant 1 patient dans le groupe B.

Tableau 23 : Comparaison de l'évolution des patients dans notre cohorte par rapport à RE-VERSE AD. ND : Non déterminé

	Survenue de thrombose J30	Survenue de thrombose J90	Mortalité J30	Mortalité J90	Rebond de concentration
RE-VERSE AD (Groupe A) n=301	4,6%	6,3%	13,5%	18,8%	
CHU Montpellier (Groupe A) n=14	7,10%	14,30%	28,6%	28,6%	
RE-VERSE AD (Groupe B) n=202	4,95%	7,4%	12,6%	18,9%	
CHU Montpellier (Groupe B) n=23	4,50%	4,5%	4,3%	4,3%	
RE-VERSE AD (Total) n=503	4,8%	6,8%	ND	ND	23%
CHU Montpellier (Total) n=37	5,5%	8,30%	13,5%	13,5%	3,3%

DISCUSSION

L'expérience clinique avec l'idarucizumab est actuellement limitée. Nous rapportons des cas cliniques réels dans lesquels l'idarucizumab a été utilisé dans diverses situations d'urgence, notamment des saignements menaçant le pronostic vital ou dans le contexte d'une chirurgie urgente.

L'objectif primaire de cette étude était de décrire l'expérience du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier dans l'utilisation du Praxbind® pour la réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran. Le but était d'évaluer les circonstances d'administration de cette molécule, à savoir : quelle était la population concernée, dans quelle indication, et quel contexte clinique, et avec quel suivi biologique. Entre autres il était important de décrire l'efficacité de l'administration d'idarucizumab, de façon biologique et clinique, et de suivre l'évolution des patients, concernant la mortalité, le risque d'un effet rebond ou encore de survenue d'un évènement thrombotique.

La comparaison aux autres séries de cas rapportés dans la littérature et notamment à l'étude Pivot de Phase III RE-VERSE AD⁴⁸ était un objectif secondaire de ce travail.

37 patients ont bénéficié d'une administration d'Idarucizumab sur la période du 1^{er} Novembre 2015 au 1^{er} Juin 2020. 14 dans le cadre d'un saignement menaçant le pronostic vital (Groupe A) et 23 dans le contexte d'une chirurgie urgente (Groupe B).

Dans le groupe A, la majorité des saignements étaient représentés par des saignements intracrâniens (42,9%), en contradiction avec ce qui a été rapporté dans l'étude RE-VERSE AD où les saignements gastro-intestinaux étaient majoritaires (45,5%). Les autres données de la littérature rapportent également que le dabigatran provoque plus de saignements gastro-intestinaux qu'intracrâniens^{6 8}. Ce résultat peut être expliqué par un biais de sélection des patients. En effet n'ont été inclus que les patients ayant reçu du Praxbind® pour la prise en charge de leur saignement, et non pas la totalité des patients ayant saigné sous dabigatran. Il est probable que la proportion de patients ayant eu un saignement gastro-intestinal sous dabigatran soit en réalité plus grande, et que ces patients aient été pris en charge par des moyens différents, à savoir une endoscopie en urgence ou bien par une hémostase locale ou chirurgicale par exemple.

Dans le groupe B comprenant 23 patients, la très grande majorité c'est-à-dire 87% des patients (21/23) a reçu du Praxbind® dans le cadre d'une réversion du dabigatran avant une transplantation cardiaque. Il est à noter que dans l'étude RE-VERSE AD aucun patient n'a reçu d'idarucizumab dans cette indication, rendant la comparaison difficile. On retrouve par exemple dans notre groupe 91,3% des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque contre 36,2% dans RE-VERSE AD, l'âge médian (58 ans) est également bien supérieur dans l'étude pivot (77 ans). Néanmoins, l'utilisation du Praxbind dans cette indication a été largement rapportée dans la littérature : tout d'abord dans des cas cliniques publiés^{86 87 88 89} qui montrent tous l'efficacité et la sécurité d'emploi du Praxbind®, sans saignement excessif durant la chirurgie et sans survenue d'évènement thrombotique, puis dans des séries de cas qui montrent des résultats similaires^{90 91 92}.

Concernant notre population de patients il est à noter qu'aucun patient n'a reçu de Praxbind® dans le cadre de la prise en charge d'un AVC ischémique comme dans l'étude RE-VERSE AD⁴⁸. Toutefois la neutralisation du dabigatran dans cette indication a été depuis bien décrite dans la littérature. Pawal Kermer et son équipe⁶¹ rapportent l'utilisation du Praxbind® chez 80 patients présentant un AVC ischémique et concluent que la thrombolyse par administration de rt-PA (altéplase) après administration d'idarucizumab semble faisable, efficace et sûre.

Les résultats de ce travail ont permis de mettre en évidence un arrêt des saignements chez 71,4% des patients dans le groupe A (10/14), ce qui est similaire au taux retrouvé dans l'étude RE-VERSE AD (67,7%). Cependant il est à noter qu'ils n'ont pas évalué la poursuite de saignement dans les hémorragies intracrâniennes car d'une part « il y a une dissociation entre l'évolution clinique et l'étendue du saignement » et d'autre part parce que des imageries cérébrales, qui auraient pu répondre à cette question, n'étaient pas mandatées dans l'étude. Concernant notre résultat, l'évolution n'a pas pu être déterminée dans deux cas, car, même si l'évolution n'a pas été favorable pour ces derniers, aucun examen biologique ou d'imagerie n'a été réalisé dans les suites pour attester de l'arrêt du saignement, rendant donc l'estimation de l'imputabilité du dabigatran difficile. Pour les cas restants, la responsabilité du dabigatran dans la poursuite du saignement semble peu probable. Dans le cas n° 17, le patient présente une coagulopathie cardiogénique et liée à la circulation extracorporelle, et dans le cas n°9 le patient présente certes une majoration d'hémorragie intracrânienne mais ses bilans d'hémostase sont normaux (même si n'excluent pas la présence de dabigatran), et il ne présente pas de facteur de

risque d'accumulation de la molécule (DFG à 85 ml/min et concentration de dabigatran à l'admission à 123 ng/ml). La poursuite du saignement semble plus liée à l'évolution de la maladie en elle-même.

Dans le groupe B, chez 91,3% des patients il n'a pas été rapporté de saignement anormal en per et post opératoire immédiat, ce qui est similaire à ce qui a été rapporté dans RE-VERSE AD (93,4%). Les résultats sont également comparables avec d'autres études réalisées cette fois-ci sur des patients recevant du Praxbind® avant une transplantation cardiaque^{90 91 92} Dans la plus grande série de cas publiée (53 cas), il a été décrit une hémostase efficace chez 92,5% des patients, avec seulement 7,5% des patients nécessitant une nouvelle chirurgie immédiate pour un contrôle des saignements et seulement 66% des patients nécessitant une transfusion de produits sanguins (autotransfusion non rapportée).

Chez les 2 patients (8,7%) qui ont présenté une hémostase anormale, l'imputabilité du dabigatran n'est pas évidente. Dans le cas n°20, le patient présentait un saignement anormal à la fin de la transplantation au moment de l'arrêt de la circulation extracorporelle, pris en charge par l'administration de PPSB. Il est à noter que ce patient présentait un TP à 49% (avant et après neutralisation par Praxbind®), Pour le cas n°30, le patient présentait un choc hémorragique sur une coagulation intravasculaire disséminée des suites d'une dysfonction majeure du greffon. Le dosage concomitant du dabigatran montre un résultat inférieur à 30ng/ml, éliminant sa responsabilité dans le saignement.

Concernant la réversion biologique, nous avons réussi à mettre en évidence une normalisation des bilans d'hémostase et des dosages chez 65,7% des patients. Ce résultat, bien plus bas que celui retrouvé dans l'étude RE-VERSE AD⁴⁸ (100%), est probablement sous-estimé. En effet il n'inclut pas les patients qui ont été perdus de vue ou qui n'ont pas eu de contrôle de leur bilan (11,4%). Enfin, 22,9% des patients étaient sous héparine et avaient un TCA allongé et n'ont donc pas été considérés comme ayant un bilan normalisé.

Concernant l'administration supplémentaire de traitements hémostatiques ou de soutien, la différence principale concerne les groupes B des deux études avec une utilisation importante d'expansifs du volume sanguin (100%) et de produits sanguins labiles (82,6%) dans notre cohorte contre seulement 22,1% et 47,3% respectivement dans le groupe B de RE-VERSE AD. Cette différence de résultat peut s'expliquer par le recrutement de notre groupe B qui est composé majoritairement de patients pris en charge pour une transplantation cardiaque, geste

lourd qui nécessite l'administration de nombreux produits de soutien. On remarque également l'utilisation de l'autotransfusion dans 73,4% des cas, qui n'est pas rapporté dans l'étude RE-VERSE AD.

Concernant l'effet rebond, dans RE-VERSE AD une réapparition des concentrations de dabigatran non lié au-dessus de 20ng/ml a été observée pour 23% des patients, majoritairement après la 12^{ème} heure. Ces élévations de concentrations étaient associées à des saignements chez 10 patients du groupe A et aucun dans le groupe B. Ce taux était de 13,7% dans une méta-analyse de la littérature réalisée par Athavale. *et al.*,⁵⁴.

Dans notre cohorte, seul 1 effet rebond (3,3%) probable a été observé, concernant 1 patient dans le groupe B. Cet effet rebond a été objectivé par un nouvel allongement des tests de coagulation, après arrêt du traitement anticoagulant, et une apparition concomitante d'un saignement, mais n'a jamais été prouvé par un dosage de dabigatran. Néanmoins il est à noter que cet effet rebond a été évalué sur seulement 9 patients du groupe A (1 perdu de vue et 4 patients pour lesquels un bilan n'a jamais été réalisé par la suite) et 21 patients du groupe B (1 patient qui a eu un bilan de coagulation 5 jours après l'administration de Praxbind®, 1 patient décédé dans les suites directes de l'opération). De plus, les patients du groupe B étant tous sous héparine après le geste chirurgical, une réapparition de dabigatran libre peut être passée inaperçue si le dosage spécifique n'a pas été réalisé ou s'il n'y a pas eu de saignement concomitant. L'effet rebond dans cette étude a donc probablement été sous-estimé.

Concernant la survenue d'évènements thrombotiques, elle était de 5,5% à 30 jours et de 8,3% à 90 jours (3/36) ce qui est similaire à ce qui a été retrouvé dans RE-VERSE AD (4,8% à J30 et 6,8% à J90). Ces taux sont plus bas que ceux rapportés dans les études évaluant l'utilisation de concentré de complexe prothrombinique (CCP) dans la réversion des AVK^{51 52}. En effet dans l'une de ces études la survenue d'un évènement thrombotique à 30 jours était de 7,8%⁵². De plus, ce taux est également plus faible que celui rapporté à J30 dans l'utilisation de l'andexanet pour la réversion dans AOD anti-Xa dans l'étude de phase IIIb/IV ANNEXA-4⁹³ qui était de 10%.

Dans notre série de cas le taux d'évènement thrombotique était plus élevé dans le groupe A que dans le groupe B (7,1% versus 4,5% à J30, et 14,3% versus 4,5% à J90 respectivement). Ce résultat peut être expliqué par la non reprise d'une anticoagulation systématique dans le groupe A (50% versus 100% dans le groupe B) et, par une instauration plus tardive quand elle est reprise (14 jours versus 1,2 jours dans le groupe B).

L'idarucizumab a une demi-vie de 45 minutes³⁹ et n'a pas d'effet procoagulant intrinsèque³⁶, la survenue d'un évènement thrombotique est donc plus susceptible de refléter l'état prothrombotique sous-jacent du patient que d'être un effet direct du Praxbind®. De plus, chez deux des patients ayant présenté un évènement thrombotique il n'y avait pas de traitement anticoagulant instauré. Ces résultats soulignent l'importance d'une reprise de l'anticoagulation post antagonisation du dabigatran, après évaluation de la balance du risque hémorragique/thrombotique, spécifique à chaque patient.

Le taux de mortalité (à J30 et J90) dans le groupe A était supérieur à celui observé dans le groupe B (28,6% versus 4,3% respectivement). Cependant cette mortalité est survenue chez des patients âgés, présentant de nombreuses affections concomitantes et des évènements hémorragiques graves comme des hémorragies intracrâniennes, gastro-intestinales ou encore une rupture de l'aorte. Ce taux semble également supérieur à celui observé dans le groupe A de RE-VERSE AD (13,5% à J30, 18,8% à J90) mais n'est pas significativement différent ceci s'expliquant probablement par la taille de notre échantillon. La population dans notre groupe B était plus jeune que dans le groupe A (58 ans vs 74 ans respectivement), et comportait majoritairement des patients en attente de greffe cardiaque (20/23). La mortalité à 30 jours dans ce groupe est comparable avec ce qui est rapporté dans une étude multicentrique⁹² portant sur 53 patients recevant du Praxbind® avant une chirurgie cardiaque. En effet ils rapportent une mortalité de 7,6%, principalement due à des complications liées au geste chirurgical (décompensation cardiaque, rejet aigu, infection...).

La mortalité que l'on rapporte dans cette série de cas semble plus liée à la gravité de l'évènement initial ou à des complications directes qu'à l'utilisation ou l'inefficacité du Praxbind®.

La limite principale de ce travail est son caractère rétrospectif, donc tributaire des informations rapportées dans le dossier informatisé du patient. On note par exemple que la dernière prise de dabigatran était très rarement rapportée de façon précise, information qu'il est pourtant nécessaire d'obtenir pour guider la prise en charge thérapeutique. Quelques patients ont également été perdus de vue car transférés dans d'autres cliniques et leurs informations n'ont pas non plus été analysées. Concernant l'utilisation du Praxbind dans les chirurgies urgentes, notre recrutement sur 5 ans se limite quasi essentiellement à la greffe cardiaque, et l'expérience reste donc limitée pour des chirurgies plus générales.

Une des difficultés était également l'estimation de l'effet rebond. En effet très peu de patients ont bénéficié d'un dosage de dabigatran dans les suites de leur hospitalisation (seulement 3 patients dans le groupe A et 7 dans le groupe B). La réapparition de dabigatran circulant à partir du secteur extravasculaire peut être reflété par l'allongement des tests de coagulation et par l'apparition d'un saignement, mais comme discuté les tests de coagulation pouvant rester normaux pour des concentrations de dabigatran « thérapeutiques »⁶³ l'effet rebond n'a pas pu être quantifié avec certitude. Les dernières recommandations du GIHP³⁴ préconisent de mesurer la concentration de dabigatran avant, et 12 à 18h après la première administration de Praxbind® afin de déterminer s'il est légitime d'administrer une nouvelle dose de 5g d'idarucizumab. Un test simple et alternatif si le dosage spécifique n'est pas disponible, est le temps de thrombine, qui sera très sensible à la présence de faibles concentrations de dabigatran.

Il serait également nécessaire de mesurer la concentration de dabigatran avant administration de Praxbind®, sans attendre le résultat, pour évaluer le risque d'un effet rebond. Dans notre série de cas cela n'a pas été fait en systématique (7 fois dans le groupe A, et 15 fois dans le groupe B). En effet quelques études ont essayé de définir les facteurs de risque d'une réapparition de dabigatran libre dans la circulation et la plus récente et complète, qui est une méta-analyse de la littérature⁵⁴ montre qu'une concentration supérieure à 228 ng/ml était un facteur de risque. Ils suggèrent d'effectuer des dosages du dabigatran, ou à défaut un bilan d'hémostase, toutes les 6 h pendant au moins 36 h après l'administration de Praxbind® pour détecter un rebond du dabigatran et ceci particulièrement chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min ou ceux dont la concentration plasmatique initiale de dabigatran excède 500 ng/ml. Toutefois il faut rappeler que les preuves biologiques d'une exposition persistante ou récurrente au dabigatran ne doivent jamais être à elles seules l'indication d'une nouvelle administration d'idarucizumab, mais accompagnées d'une indication clinique, telle qu'une persistance ou majoration d'hémorragie menaçant le pronostic vital.

Enfin, l'idarucizumab étant relativement peu utilisé, cette étude rétrospective comporte un nombre limité de patients ce qui rend difficile les analyses statistiques.

CONCLUSION

Les résultats de cette étude rétrospective nous ont permis de synthétiser l'expérience Montpelliéraine sur l'ensemble des délivrances de Praxbind® depuis son autorisation de mise sur le marché. Notre travail confirme les données de la littérature concernant l'efficacité et l'innocuité de l'antidote spécifique du dabigatran sur l'ensemble des patients.

La qualité rétrospective de l'étude et le faible nombre de sujets rendent difficile la comparaison avec l'étude REVERSE AD sur plusieurs points et notamment pour le groupe de patients ayant bénéficié de Praxbind® dans un contexte de chirurgie urgente, celle-ci se résumant de façon quasi exclusive à la greffe cardiaque au sein de la cohorte Montpelliéraine. Nous rapportons néanmoins des résultats concordants avec les séries de cas publiés dans la littérature dans cette indication de transplantation cardiaque.

Ce premier travail nous a permis de mettre également en évidence que la part de la biologie restait minime dans la prise en charge de ces situations d'urgence et que les bilans d'hémostase et dosages, bien qu'ils soient disponibles 24h/24 au sein du CHU, et recommandés par le GIHP, n'étaient pas réalisés en systématique, notamment après la réversion médicamenteuse. Les critères cliniques semblent donc bien naturellement primordiaux pour juger de l'efficacité de la réversion. La complexité de l'interprétation des tests disponibles, notamment en cas de relais par une anticoagulation, ainsi que le contexte d'urgence entrent également probablement en jeu.

Cependant l'échange avec nos confrères de l'équipe du service de cardiologie, fortement concernés par l'utilisation du Praxbind® d'après cette étude, a fait ressortir les incertitudes et interrogations autour de l'effet rebond, finalement mal évalué avec nos résultats rétrospectifs. Ainsi il serait probablement intéressant pour donner suite à ce travail, d'inclure et d'étudier prospectivement les patients candidats à une administration de Praxbind®. Ceci permettrait d'obtenir des données cliniques de suivi et d'efficacité avec plus de précision et éventuellement d'intégrer un suivi biologique défini, minime et d'en déterminer son utilité.

ANNEXES

Annexe 1 : Évaluation du risque thrombotique

Chez tous les patients présentant une FA une estimation du risque thromboembolique artériel doit être effectuée. Le score CHA2DS2-VASc, basé sur un système de points selon les facteurs de risque, permet de quantifier le risque thromboembolique artériel chez les patients avec FA non valvulaire (ne s'applique pas à la FA valvulaire).

Tableau 24 : Score CHA2DS2-VASc⁹⁴

Acronyme	Facteurs de risque thromboemboliques	Score
C	IC Congestive/dysfonction ventriculaire gauche	1
H	HTA	1
A2	Âge ≥ 75 ans	2
D	Diabète	1
S2	AVC ischémique/AIT (« Stroke »)	2
V	Atteinte Vasculaire (infarctus du myocarde, artériopathie périphérique)	1
A	Âge ≥ 65 ans	1
Sc	Sexe féminin (« Sex category »)	1
	Score maximal	9

Le score CHA2DS2-VASc est fortement corrélé au risque de survenue d'un AVC : risque de 1 % par an en cas de score CHA2DS2-VASc = 0 ; risque de 3 % en cas de score CHA2DS2-VASc = 3 et de 15 % en cas de score CHA2DS2-VASc = 9 .

Un traitement par anticoagulant est recommandé en cas de score CHA2DS2-VASc ≥ 2, sauf contre-indication, et doit être discuté chez les patients avec un score de 1. Seuls les patients au score CHA2DS2-VASc égal à 0, n'ont pas d'indication au traitement par anticoagulant oral.

Annexe 2 : Services prescripteurs de Praxbind® dans le Groupe A et son indication (UF : Unité Fonctionnelle)

Cas	Service (UF)	Type d'hémorragie
2	Réanimation Lapeyronie (UF 1281)	Lié à un traumatisme
3	Urgences Tête et Cou (UF 1379)	Intracranien
5	Urgences Tête et Cou (UF 1379)	Intracranien
9	Urgences Tête et Cou (UF 1379)	Intracranien
10	Cardiologie Soins Intensifs (UF 4130)	Gastro-intestinal
11	Urgences Tête et Cou (UF 1379)	Intracranien
17	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Autre : choc hémorragique avec hémothorax
18	Urgences Tête et Cou (UF 1379)	Intracranien
19	Urgences Tête et Cou (UF 1379)	Intracranien
22	Réanimation Lapeyronie (UF 1281)	Lié à un traumatisme
26	Réanimation St Éloi (UF 0365)	Gastro-intestinal
29	Chirurgie thoracique cardiovasculaire (UF 4170)	Rétropéritonéal : dissection aortique
31	Anesthésie Chirurgie thoracique cardiovasculaire (UF 4093)	Rétropéritonéal : Déchirure aorte coeliaque
37	Urgences Adultes Filère Respiratoire (UF 1361)	Gastro-intestinal

Annexe 3 : Services prescripteurs de Praxbind® dans le Groupe B et son indication (UF : Unité Fonctionnelle)

Cas	Service (UF)	Type de chirurgie
1	Urgences Adultes (UF 1360)	Ostéosynthèse malléole interne.
4	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
6	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
7	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
8	Bloc Urologie (UF 1197)	Néphrostomie urgente
12	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
13	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
14	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
15	Chirurgie thoracique cardiovasculaire (UF 4170)	Transplantation cardiaque
16	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
20	Chirurgie Transplantation (UF 4171)	Transplantation cardiaque
23	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
24	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
25	Chirurgie Transplantation (UF 4171)	Transplantation cardiaque
27	Chirurgie Transplantation (UF 4171)	Transplantation cardiaque
28	Chirurgie Transplantation (UF 4171)	Transplantation cardiaque
30	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
32	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
33	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
34	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
35	Surveillance Continue Lapeyronie	Drainage abcès rein droit
36	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque
38	Réanimation Arnaud De Villeneuve (UF 4190)	Transplantation cardiaque

Annexe 4 : Caractéristiques générales des patients du groupe A et leur évolution. *Pas de bilan d'hémostase ou de dosage réalisé après

Praxbind® FA : fibrillation auriculaire ; AC : anticoagulant ; N/A : non applicable ; CI : contre-indication ; N : non ; TVP : thrombose veineuse profonde

Cas n°	Âge	Sexe	Poids (kg)	DFG (ml/min)	Posologie dabigatran	Indication du dabigatran	Type de saignement	[Dabigatran] (ng/ml) initiale	Rebond Dabigatran	Évènement thrombotique	Décès	Reprise d'AC au long cours
2	74	M	68	88	150mx2g/j	FA	Lié à un traumatisme	133	N	N	N	AVK
3	73	M	-	82	150mx2g/j	FA	Intracrânien	Inconnue	Inconnu*	N	N	N (CI)
5	82	F	-	89	150mx2g/j	FA	Intracrânien	Inconnue	Inconnu*	N	Décès à J2	N/A
9	63	M	100	85	110mg x2/j	FA	Intracrânien	123	N	N	Décès à J11	N/A
10	32	M	109	12	150mgx2/j	Hors AMM	Gastro-intestinal	Inconnue	N	N	N	AVK
11	71	M	-	88	150mgx2/j	FA	Intracrânien	145	N	N	N	N (CI)
17	68	M	-	58	150mgx2/j	FA	Choc hémorragique dans un contexte d'hémothorax	241	N	N	N	Apixaban
18	75	M	85	109	110mg x2/j	FA	Intracrânien	46	N	TVP à J35	N	N (CI)
19	86	M	68	62	110mg x2/j	FA	Intracrânien	Inconnue	Inconnu*	Perdu de vue à J3		N (CI)
22	67	M	96	74	150mgx2/j	FA	Lié à un traumatisme	66	N	N	N	Dabigatran
26	80	M	87,3	48	110mg x2/j	FA	Gastro-intestinal	Inconnue	N	AVC ischémique à J3	Décès à J7	N/A
29	88	M	-	89	110mg x2/j	FA	Rétro péritonéal : Dissection aortique	Inconnue	Inconnu*	N	Décès à J4	N/A
31	74	M	105	90	150mgx2/j	FA	Rétro péritonéal : Déchirure aorte cœliaque	Inconnue	N	N	N	Dabigatran
37	83	M	-	39	110mg x2/j	FA	Gastro-intestinal	376	Perdu de vue à J0			

Annexe 5 : Caractéristiques générales des patients du groupe B et leur évolution. *Pas de bilan d'hémostase ou de dosage réalisé après Praxbind®

FA : Fibrillation Auriculaire ; AC : Anticoagulant ; N/A : non applicable ; N : non ; TC : Transplantation cardiaque ; TV : Thrombose Veineuse ; MTEV : prévention et traitement de la Maladie Thromboembolique Veineuse ;

Cas n°	Âge	Sexe	Poids (kg)	DFG (ml/min)	Posologie dabigatran	Indication du dabigatran	Type de chirurgie	[Dabigatran] (ng/ml) initiale	Rebond Dabigatran	Evènement thrombotique	Décès	Reprise d'AC au long cours
1	77	F	59,3	56	110mg x2/j	FA	Orthopédique	176	N	N	N	Dabigatran
4	63	M	75	40	110mg x2/j	FA	TC	105	N	N	N	Non
6	58	F	55	40	110mg x2/j	FA	TC	267	N	N	N	Non
7	64	M	72	48	110mg x2/j	FA	TC	Inconnue	N	N	N	Non
8	87	F	52,6	29	110mg x2/j	FA	Néphrostomie	67	N	N	N	Inconnu
12	59	M	86,6	46	150mgx2/j	Hors AMM	TC	76	N	N	N	Non
13	64	F	66	43	110mg x2/j	Hors AMM	TC	Inconnue	N	N	N	Non
14	44	F	65	68	110mg x2/j	Hors AMM	TC	Inconnue	N	N	N	Non
15	52	M	81	57	150mgx2/j	Hors AMM	TC	218	N	N	N	Non
16	46	F	54	54	110mg x2/j	FA	TC	Inconnue	N	N	N	Non
20	46	M	78,2	71	110mg x2/j	Hors AMM	TC	Inconnue	N	N	N	Non
23	61	M	61	90	110mg x2/j	Hors AMM	TC	Inconnue	N	N	N	Non
24	56	M	77,8	29	110mg x2/j	Hors AMM	TC	Inconnue	N	N	N	Non
25	63	M	63	65	110mg x2/j	FA	TC	181	N	N	N	Non
27	49	F	90,6	52	150mgx2/j	FA	TC	246	N	N	N	Non
28	59	M	63,5	28	110mg x2/j	FA	TC	>400	N	N	N	Non
30	55	M	121,3	51	150mgx2/j	FA	TC	Inconnue	N/A	N	Décès à J0	N/A
32	60	M	88,6	23	110mg x2/j	FA	TC	83	N	N	N	Non
33	20	M	42,8	81	150mgx2/j	FA	TC	201	Oui à J2	N	N	Non
34	52	M	74	45	150mgx2/j	FA	TC	241	N	TV jugulaire à J2	N	Non
35	81	M	87	45	110mg x2/j	FA	Drainage abcès rein droit	>400	Inconnu*	N	N	Dabigatran
36	48	M	85	59	150mgx2/j	MTEV	TC	251	N	N	N	Non
38	48	F	66	67	150mgx2/j	FA	TC	97	N	N	N	Non

BIBLIOGRAPHIE

1. Prévention des hémorragies provoquées par les traitements anticoagulants anti-vitamine K (AVK) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/(offset)/0).
2. Ho, S.-J. & Brighton, T. A. Ximelagatran: direct thrombin inhibitor. *Vasc. Health Risk Manag.* **2**, 49–58 (2006).
3. Retrait du marché de l'anticoagulant melagatran/ximelagatran - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Retrait-du-marche-de-l-anticoagulant-melagatran-ximelagatran>.
4. HAS : LIXIANA - Commission de la transparence Avis 2016. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/c_2658576/fr/lixiana-avc-fanv-edoxaban-anticoagulant-par-voie-orale.
5. Pernod, G., Godier, A., Gozalo, C., Blanchard, P. & Sié, P. 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. *J. Mal. Vasc.* **33**, S70–S71 (2008).
6. Monographie du Dabigatran. VIDAL. Mise à jour du 10/02/2020.
7. Jourdi, G., Bonniec, B. L. & Gouin-Thibault, I. Stratégies de neutralisation de l'effet des anticoagulants oraux directs : revue de la littérature. *Hématologie* **25**, 233–247 (2019).
8. Rapport de l'ANSM : Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance. 78 (2014).
9. HAS : Commission de la Transparence - Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. (2018).
10. Stangier, J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin. Pharmacokinet.* **47**, 285–295 (2008).
11. Salerno, D. M. *et al.* Direct oral anticoagulant considerations in solid organ transplantation: A review. *Clin. Transplant.* **31**, (2017).
12. Blech, S., Ebner, T., Ludwig-Schwellinger, E., Stangier, J. & Roth, W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* **36**, 386–399 (2008).
13. Aljohani, M. M. *et al.* In Vitro Selection of Specific DNA Aptamers Against the Anti-Coagulant Dabigatran Etexilate. *Sci. Rep.* **8**, 13290 (2018).
14. Lee, C. J. & Ansell, J. E. Direct thrombin inhibitors. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **72**, 581–592 (2011).
15. Eriksson, B. I., Quinlan, D. J. & Weitz, J. I. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin. Pharmacokinet.* **48**, 1–22 (2009).
16. Yeh, C. H., Fredenburgh, J. C. & Weitz, J. I. Oral direct factor Xa inhibitors. *Circ. Res.* **111**, 1069–1078 (2012).
17. Kyrle, P. A. & Eichinger, S. Deep vein thrombosis. *Lancet Lond. Engl.* **365**, 1163–1174 (2005).
18. HAS : PRADAXA - Commission de la Transparence Avis 2020.
19. Eriksson, B. I. *et al.* Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond. Engl.* **370**, 949–956 (2007).
20. Eriksson, B. I. *et al.* Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the

prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J. Thromb. Haemost. JTH* **5**, 2178–2185 (2007).

21. Charlemagne, A. *et al.* Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **104**, 115–124 (2011).
22. Stuart J, C. *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* vol. 361 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717844/> (2009).
23. Sternotte, A. *et al.* Dabigatran dans la fibrillation auriculaire : études cliniques, intérêts et limites. *J. Pharm. Belg.* **10** (2012).
24. Chevalier, P. Dabigatran versus warfarine en cas de fibrillation auriculaire. Minerva. (2010).
25. Schulman, S. *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* **361**, 2342–2352 (2009).
26. Schulman, S. *et al.* Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* **129**, 764–772 (2014).
27. Schulman, S. Treatment of venous thromboembolism with dabigatran. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **18**, 410–415 (2012).
28. Eikelboom, J. W. *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1206–1214 (2013).
29. ANSM - Comité technique de Pharmacovigilance - Compte rendu du 12 Novembre 2013.
30. Burnett, A. E. *et al.* Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J. Thromb. Thrombolysis* **41**, 206–232 (2016).
31. Chai-Adisaksopha, C. *et al.* Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J. Thromb. Haemost.* **13**, 1790–1798 (2015).
32. Heidbuchel, H. *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. *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur. Soc. Cardiol.* **17**, 1467–1507 (2015).
33. Lee, F. M. H., Chan, A. K. C., Lau, K. K. & Chan, H. H. 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.* **133**, 705–713 (2014).
34. Albaladejo, P. *et al.* Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). Réactualisation des propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - septembre 2016. 22.
35. Monographie de Praxbind, Boehringer Ingelheim Ltée. 18 avril 2019.
36. Schiele, F. *et al.* A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* **121**, 3554–3562 (2013).
37. Eikelboom John W., Quinlan Daniel J., van Ryn Joanne & Weitz Jeffrey I. Idarucizumab The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation* **132**, 2412–2422 (2015).
38. Monographie de l'Idarucizumab. VIDAL. Mise à jour du 17/12/2019.
39. Glund, S. *et al.* A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb. Haemost.* **113**, 943–951 (2015).
40. Mo, Y. & Yam, F. K. Recent advances in the development of specific antidotes for target-specific oral anticoagulants. *Pharmacotherapy* **35**, 198–207 (2015).
41. Na, S.-Y., Mracsko, E., Ryn, J. van & Veltkamp, R. Idarucizumab Improves Outcome in Murine Brain Hemorrhage Related to Dabigatran. *Ann. Neurol.* **78**, 137–141 (2015).
42. Honickel, M., Braunschweig, T., Rossaint, R., Schöchl, H. & Grottke, O. Evaluation of

combined idarucizumab and prothrombin complex concentrate treatment for bleeding related to dabigatran in a lethal porcine model of double trauma. *Transfusion (Paris)* **59**, 1376–1387 (2019).

43. Grottke, O. *et al.* Idarucizumab, a Specific Dabigatran Reversal Agent, Reduces Blood Loss in a Porcine Model of Trauma With Dabigatran Anticoagulation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **66**, 1518–1519 (2015).

44. Glund, S. *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. *The Lancet* **386**, 680–690 (2015).

45. Reilly, P. A., 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.* **129**, S64–S72 (2016).

46. Glund, S. *et al.* Idarucizumab, a Specific Antidote for Dabigatran: Immediate, Complete and Sustained Reversal of Dabigatran Induced Anticoagulation in Elderly and Renally Impaired Subjects. *Blood* **124**, 344–344 (2014).

47. HAS : PRAXBIND - Commission de la Transparence Avis 2018.

48. Pollack, C. V. *et al.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N. Engl. J. Med.* **377**, 431–441 (2017).

49. Pollack, C. V. *et al.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N. Engl. J. Med.* **373**, 511–520 (2015).

50. Reilly, P. A. *et al.* The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 321–328 (2014).

51. Sarode, R. *et al.* Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* **128**, 1234–1243 (2013).

52. Jn, G. *et al.* Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet (London, England)* vol. 385 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25728933/> (2015).

53. Honickel, M. *et al.* Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: Porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thromb. Haemost.* **113**, 728–740 (2015).

54. Athavale, A., Jamshidi, N. & Roberts, D. M. Incomplete responses to the recommended dose of idarucizumab: a systematic review and pharmacokinetic analysis. *Clin. Toxicol. Phila. Pa* 1–12 (2020) doi:10.1080/15563650.2020.1743846.

55. Pernod et al. - 2008 - Prise en charge des surdosages en antivitamines K.,pdf.

56. Prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux ischémiques : permettre à tous un accès à la thrombectomie mécanique. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/c_2865994/fr/prise-en-charge-precoce-des-accidents-vasculaires-cerebraux-ischemiques-permettre-a-tous-un-acces-a-la-thrombectomie-mecanique.

57. Touzé, E., Gruel, Y., Gouin-Thibault, I., Sie, P. & Derex, L. Thrombolyse intraveineuse d'un infarctus cérébral chez un patient sous AOD – Propositions de la Société Savante Française de Neurologie Vasculaire (SFNV) et du Groupe Français d'Études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT). 22.

58. Steffel, J. *et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* **39**, 1330–1393 (2018).

59. Kermer, P. *et al.* Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *Int. J. Stroke Off. J. Int.*

Stroke Soc. **12**, 383–391 (2017).

60. Tse, D. M., Young, L., Ranta, A. & Barber, P. A. Intravenous alteplase and endovascular clot retrieval following reversal of dabigatran with idarucizumab. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **89**, 549–550 (2018).
61. Kermer, P. *et al.* Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany-Updated series of 120 cases. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* **15**, 609–618 (2020).
62. Stangier, J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin. Pharmacokinet.* **47**, 285–295 (2008).
63. Antovic, J. P. *et al.* Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **69**, 1875–1881 (2013).
64. Sié, P. Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD). *Presse Médicale* **44**, 772–778 (2015).
65. Sié, P. *et al.* Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct: Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* **30**, 645–650 (2011).
66. Lindahl, T. *et al.* Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb. Haemost.* **105**, 371–378 (2011).
67. Lippi, G., Mattiuzzi, C. & Favaloro, E. J. Thrombophilia testing in patients taking direct oral anticoagulants. Handle with care. *Diagn. Berl. Ger.* **1**, 311–312 (2014).
68. Hoxha, A., Banzato, A., Ruffatti, A. & Pengo, V. Detection of lupus anticoagulant in the era of direct oral anticoagulants. *Autoimmun. Rev.* **16**, 173–178 (2017).
69. van Ryn, J. *et al.* Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb. Haemost.* **103**, 1116–1127 (2010).
70. Dinkelaar, J., Patiwaal, S., Harenberg, J., Leyte, A. & Brinkman, H. J. M. Global coagulation tests: their applicability for measuring direct factor Xa- and thrombin inhibition and reversal of anticoagulation by prothrombin complex concentrate. *Clin. Chem. Lab. Med.* **52**, 1615–1623 (2014).
71. Nowak, G. The Ecarin Clotting Time, a Universal Method to Quantify Direct Thrombin Inhibitors. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* **33**, 173–183 (2003).
72. Espitia, O. & Fouassier, M. Le test de génération de thrombine. *Rev. Médecine Interne* **36**, 690–693 (2015).
73. Hemker, H. C. *et al.* The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* **32**, 249–253 (2002).
74. Dargaud, Y. *et al.* Evaluation of thrombin generating capacity in plasma from patients with haemophilia A and B. *Thromb. Haemost.* **93**, 475–480 (2005).
75. Dargaud, Y., Trzeciak, M., Bordet, J., Ninet, J. & Negrier, C. Use of calibrated automated thrombinography ± thrombomodulin to recognise the prothrombotic phenotype. *Thromb. Haemost.* **96**, 562–567 (2006).
76. Hron, G., Kollars, M., Binder, B. R., Eichinger, S. & Kyrle, P. A. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* **296**, 397–402 (2006).
77. Helin, T. A. *et al.* From laboratory to clinical practice: Dabigatran effects on thrombin generation and coagulation in patient samples. *Thromb. Res.* **136**, 154–160 (2015).
78. Gribkova, I. V. *et al.* The modification of the thrombin generation test for the clinical assessment of dabigatran etexilate efficiency. *Sci. Rep.* **6**, (2016).
79. Rigano, J., Ng, C., Nandurkar, H. & Ho, P. Thrombin generation estimates the

- anticoagulation effect of direct oral anticoagulants with significant interindividual variability observed. *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.* **29**, 148–154 (2018).
80. Wagenvoord, R. J., Deinum, J., Elg, M. & Hemker, H. C. The paradoxical stimulation by a reversible thrombin inhibitor of thrombin generation in plasma measured with thrombinography is caused by alpha-macroglobulin-thrombin. *J. Thromb. Haemost. JTH* **8**, 1281–1289 (2010).
81. Bloemen, S. *et al.* The anticoagulant effect of dabigatran is reflected in the lag time and time-to-peak, but not in the endogenous thrombin potential or peak, of thrombin generation. *Thromb. Res.* **171**, 160–166 (2018).
82. Dale, B. *et al.* Dabigatran attenuates thrombin generation to a lesser extent than warfarin: could this explain their differential effects on intracranial hemorrhage and myocardial infarction? *J. Thromb. Thrombolysis* **35**, 295–301 (2013).
83. Jaffer, I. H. *et al.* Dabigatran is Less Effective Than Warfarin at Attenuating Mechanical Heart Valve-Induced Thrombin Generation. *J. Am. Heart Assoc.* **4**, e002322 (2015).
84. Hoffman, M., Volovyk, Z. & Monroe, D. M. Reversal of dabigatran effects in models of thrombin generation and hemostasis by factor VIIa and prothrombin complex concentrate. *Anesthesiology* **122**, 353–362 (2015).
85. Schmohl, M. *et al.* Idarucizumab does not have procoagulant effects: Assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* **117**, 269–276 (2017).
86. Tralhão, A. *et al.* Dabigatran reversal with idarucizumab in a patient undergoing heart transplantation: first European report. *Thromb. J.* **15**, 23 (2017).
87. Rimsans, J., Rhoten, M., Sylvester, K., Singh, S. K. & Connors, J. M. Idarucizumab for urgent reversal of dabigatran for heart transplant: A case report. *Am. J. Hematol.* **92**, E34–E35 (2017).
88. López-Vilella, R. *et al.* Idarucizumab in High-risk Thoracic Surgery. *Int. J. Organ Transplant. Med.* **9**, 97–100 (2018).
89. Herrera-Escandón, Á., Castaño-Cifuentes, O. & Plata-Mosquera, C. A. Use of Idarucizumab to Revert the Anticoagulant Effect of Dabigatran in Heart Transplant Surgery: An Institutional Experience. *Case Rep. Cardiol.* **2020**, 6927423 (2020).
90. Keer, J. M. V. *et al.* Idarucizumab for the reversal of dabigatran in patients undergoing heart transplantation. *Eur. J. Heart Fail.* **21**, 129–131 (2019).
91. Kalmanovich, E., Gaudard, P. & Roubille, F. Letter on ‘Idarucizumab for the reversal of dabigatran in patients undergoing heart transplantation’. *Eur. J. Heart Fail.* **21**, 818–818 (2019).
92. Crespo-Leiro, M. G. *et al.* Use of Idarucizumab to reverse the anticoagulant effect of dabigatran in cardiac transplant surgery. A multicentric experience in Spain. *Clin. Transplant.* **33**, e13748 (2019).
93. Connolly, S. J. *et al.* Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N. Engl. J. Med.* **380**, 1326–1335 (2019).
94. Olesen, J. B., Torp-Pedersen, C., Hansen, M. L. & Lip, G. Y. H. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb. Haemost.* **107**, 1172–1179 (2012).

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

ANTIDOTE SPECIFIQUE DU DABIGATRAN : EXPERIENCE DU CHU DE MONTPELLIER

RÉSUMÉ

En 2015, l'idarucizumab (Praxbind®), a été introduit sur le marché Français. C'est un antidote spécifique du dabigatran indiqué lorsqu'une neutralisation urgente de ses effets anticoagulants est nécessaire. Il est le premier agent de réversion spécifique à un Anticoagulant Oral Direct, à recevoir l'Autorisation de Mise sur le Marché dans l'Union européenne. Nous rapportons dans ce travail rétrospectif, l'expérience en vie réelle du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier concernant l'utilisation de cet antidote. L'ensemble des délivrances d'idarucizumab entre 2015 et 2020 dans le cadre de saignements menaçant le pronostic vital ou dans le contexte d'une chirurgie urgente ont été répertoriées et analysées. Les résultats de ce travail confirment les données de la littérature concernant son efficacité quelle que soit son indication ; ils nous ont permis également de mettre en évidence les pratiques et d'ouvrir la discussion autour du suivi clinique et biologique après administration d'idarucizumab au sein de notre établissement.

JURY

Président : Professeur Laurence CAMOIN – Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

Membres : Professeur Pierre-Emmanuel MORANGE – Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

Docteur Isabelle DIAZ (Directrice de thèse) – CHU de Montpellier

Docteur Christine BIRON (Co-Directrice de thèse) – CHU Montpellier

Docteur Nicolas CHAPET – CHU Montpellier