



HAL
open science

Praxbind® (idarucizumab), premier agent de réversion disponible d'un anticoagulant oral direct : focus sur son utilisation en cas de thrombolyse lors de la survenue d'un AVC ischémique chez les patients traités par Pradaxa® (dabigatran etexilate)

Gaëlle Rocheran

► **To cite this version:**

Gaëlle Rocheran. Praxbind® (idarucizumab), premier agent de réversion disponible d'un anticoagulant oral direct : focus sur son utilisation en cas de thrombolyse lors de la survenue d'un AVC ischémique chez les patients traités par Pradaxa® (dabigatran etexilate). Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03159178

HAL Id: dumas-03159178

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03159178v1>

Submitted on 4 Mar 2021

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

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

**THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 30 mars 2020

Par Gaëlle ROCHERAN

née le 22 mars 1987 à AMIENS

Praxbind® (idarucizumab), premier agent de réversion disponible d'un anticoagulant oral direct. Focus sur son utilisation en cas de thrombolyse lors de la survenue d'un AVC ischémique chez les patients traités par Pradaxa® (dabigatran etexilate)

Jury

Président :

Professeur Catherine Demailly, Docteur en Pharmacie

Membres :

Madame Thao TRAN, Docteur en Pharmacie

Monsieur Mathieu BERNARD, Docteur en Pharmacie

Thèse n°8

Remerciements

Aux membres du Jury,

A Madame Catherine DEMAILLY,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,
Pour les connaissances que vous m'avez permis d'acquérir lors de votre enseignement à la faculté,
Pour vos conseils et vos encouragements,
Pour votre gentillesse et votre disponibilité depuis plus de 8 ans,
Veuillez recevoir mon profond respect.

A Madame Thao Tran,

Pour avoir accepté d'être mon Directeur de thèse,
Pour votre disponibilité et ce malgré la distance,
Pour toutes les heures consacrées à la relecture de ce travail et vos nombreux conseils, vos encouragements et vos qualités humaines d'écoute et de compréhension,
Pour m'avoir permis de ressentir un réel plaisir quant à l'élaboration de cette thèse,
Veuillez trouver ici le témoignage de ma vive reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Matthieu Bernard

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres du jury de ma soutenance,
Pour votre aide précieuse et pour votre engagement,
Soyez assurée de la sincérité de mon estime.

A ma famille,

A mes parents,

A ma mère Nadine et mon père Martial,
Pour m'avoir permis d'en arriver là, de suivre mes études en ne manquant jamais de rien,
Pour tous les sacrifices dont vous avez fait preuve,
Pour avoir cru en moi jusqu'au bout,
Très sincèrement merci.

A mon conjoint Vincent,

Nous avons commencé ces études ensemble et nous sommes toujours côte à côte aujourd'hui.
Merci pour tes encouragements, ta présence lorsque j'ai besoin de toi et ta bienveillance qui m'a aidée à avancer dans toutes les étapes de ma vie.

A mon fils Charlie

Pour moi, il n'y a pas de mot assez fort pour décrire tout ce que tu m'apportes.
Reste comme tu es, je t'aime de tout mon cœur.

A ma belle-famille,

Merci pour votre gentillesse et votre soutien.
Une pensée particulière pour mon beau père parti trop vite.

A mes collègues,

Pour m'avoir aidée à m'épanouir depuis mon stage à ce jour,
Pour votre bienveillance et pour avoir cru en moi jusqu'au bout,
Pour tous les moments passés ensemble.

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

Sommaire

| | |
|---|----|
| Introduction | 9 |
| I. Pradaxa® (dabigatran etexilate) en prévention des AVC ischémiques chez les patients présentant une FANV | 11 |
| A. Rappels sur la physiologie de l'hémostase | 11 |
| 1. L'hémostase primaire | 11 |
| 2. La coagulation | 12 |
| 3. La fibrinolyse | 14 |
| B. Mécanisme d'action du dabigatran etexilate | 15 |
| 1. Pharmacologie du dabigatran etexilate ⁸ | 15 |
| 2. Indication dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FANV..... | 16 |
| C. Principaux résultats de l'étude pivot RE-LY dans la prévention des AVC ischémiques et des embolies systémiques chez les patients FANV | 20 |
| 1. Méthode et résultats..... | 20 |
| 2. Sous analyses de RE-LY : avec ou sans antécédent d'AVC | 21 |
| D. Survenue d'AVC ischémique sous dabigatran selon les données en vie réelle..... | 22 |
| 1. Données européennes | 22 |
| 2. Etudes françaises | 24 |
| E. Prise en charge de l'AVC ischémique lié à la FA | 27 |
| 1. Physiopathologie et diagnostic de l'AVC | 27 |
| 2. Recommandations thérapeutiques dans le prise en charge de l'AVC ischémique | 29 |
| II. Praxbind® - Intérêt d'un agent de réversion pour la prise en charge des AVC ischémiques chez les patients sous traitement anticoagulant par dabigatran..... | 32 |
| A. Développement d'un agent de réversion | 32 |
| 1. Utilité d'un agent de réversion | 32 |
| 2. Etapes de fabrication d'un anticorps monoclonal..... | 33 |
| B. Mécanisme d'action de l'idarucizumab..... | 34 |
| 1. Principales caractéristiques | 34 |
| 2. Pharmacocinétique de l'idarucizumab | 37 |
| 3. Evaluation de l'efficacité de l'idarucizumab..... | 37 |
| 4. Données précliniques | 38 |
| C. Données cliniques..... | 39 |
| 1. Etudes de phase I..... | 39 |
| 2. Résultats étude pivot de phase III : RE-VERSE AD..... | 41 |
| 3. Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative en France | 49 |
| III. Utilisation de l'idarucizumab en cas de thrombolyse lors d'un AVC ischémique chez les patients traités par Pradaxa® | 53 |

| | | |
|-----|--|----|
| A. | Données pré cliniques | 54 |
| B. | Données cliniques..... | 55 |
| C. | Données en vie réelle | 56 |
| 1. | Les données des différents registres disponibles..... | 56 |
| 2. | Observations de cas | 58 |
| D. | Les recommandations actuelles | 64 |
| 1. | Préconisations / Opinion d’experts de 2016 | 64 |
| 2. | Guide Pratique européen de l’European Heart Rhythm Association 2018..... | 66 |
| 3. | Recommandations de la Société Française NeuroVasculaire (SFNV) 2018 | 67 |
| E. | Le programme de Boehringer Ingelheim France : accompagner la mise en place des pratiques cliniques : des recommandations à la pratique locale..... | 69 |
| 1. | Contexte du programme | 69 |
| 2. | Rationnel du programme | 70 |
| 3. | Groupe de Travail Régional | 71 |
| 4. | Discussion des propositions de Boehringer Ingelheim France..... | 72 |
| IV. | Présentation de la concurrence dans la prise en charge de l’AVC ischémique | 79 |
| A. | L’andexanet alfa | 79 |
| 1. | Etudes chez le volontaire sain | 80 |
| 2. | Etude de phase de Phase III : ANNEXA-4 | 81 |
| B. | Ciraparantag | 82 |
| C. | Discussion – Autres agents de réversion comparés à idarucizumab dans la prise en charge de l’AVC ischémique..... | 85 |
| 1. | Données des essais cliniques | 85 |
| 2. | Recommandations et données en vie réelle..... | 85 |
| | Conclusion..... | 87 |

Listes des abréviations

AIT : Accident Ischémique Transitoire
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AOD : Anticoagulants Oraux Directs
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATIII : Antithrombine III
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : AntiVitamines K
BIF : Boehringer Ingelheim France
CCP : Complexe Prothrombinique (non activé)
CCPa : Complexe Prothrombinique Activé
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
ClCr : Clairance de la Créatinine
CT : Commission de la Transparence
ECG : ElectroCardioGramme
ECT : Temps d'Ecarine
EHRA : European Heart Rhythm Association
EMA : European Medicines Agency
ES : Embolie Systémique
ESC : European Society of Cardiology
FA : Fibrillation Atriale
FANV : Fibrillation Atriale Non Valvulaire
FDA : Food and Drug Administration
GTR : Groupe de Travail Régional
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF : Héparines Non Fractionnées
HIC : Hémorragie IntraCrânienne
HR : Hazard Ratio
IC_{95%} : Intervalle de Confiance à 95%
INR : International Normalized Ratio

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : IntraVeineuse

IRM : Imagerie à Résonance Magnétique

KHPM : Kininogène de Haut Poids Moléculaire

mRS : Score de Rankin modifié

NIHSS: National Institute of Health Stroke Score

NIND: National Institute of Neurological Disorders

PFC : Plasma Frais Congelé

PK : PréKallikréine

PTU : Protocole Temporaire d'Utilisation

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

rt-PA : recombinant tissue Plasminogen Activator

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SFNV : Société Française de NeuroVasculaire

SNIIRAM : Système National d'Information InterRégimes de l'Assurance Maladie

TCA : Temps de Céphaline Activé

TT : Temps de Thrombine

TQ : Temps de Quick

t-PA : Activateur tissulaire du Plasminogène

RR : Risque Relatif

UNV : Unité NeuroVasculaire

Liste des figures

Figure 1 : Physiologie de l'hémostase lors d'une brèche vasculaire

Figure 2 : Les deux voies mises en jeu dans la coagulation

Figure 3 : Structure chimique du Pradaxa®

Figure 4 : Mécanisme d'action du dabigatran etexilate dans la cascade de coagulation

Figure 5 : Etapes de fabrication d'un anticorps monoclonal à l'aide de cellules animales

Figure 6 : Anticorps humanisé

Figure 7 : Site de fixation du dabigatran

Figure 8 : Design de l'étude RE-VERSE AD

Figure 9 : Résultats du TTd après perfusion d'idarucizumab

Figure 10 : Logigramme pour la gestion des AVC ischémiques chez les patients traités par AOD selon une opinion d'experts de 2016.

Figure 11 : Logigramme pour la gestion des AVC ischémiques chez les patients traités par AOD selon le guide pratique EHRA.

Figure 12 : Logigramme pour la gestion des AVC ischémique chez les patients traités par AOD selon la SNFV.

Figure 13 : Elaboration de groupes de travail régionaux et nationaux

Figure 14 : Site d'action de l'andexanet alfa

Figure 15 : Formule chimique du ciraparantag

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des résultats de l'étude RE-LY sur les critères primaires, sous-groupe de patients avec ou sans antécédents d'ACV/AIT

Tableau 2 : Résultats de l'étude en vie réelle danoise sur l'efficacité des AOD à doses standards au niveau des AVC ischémiques.

Tableau 3 : Résultats de l'étude en vie réelle danoise sur l'efficacité des AOD à doses réduites au niveau des AVC ischémiques et embolie systémiques.

Tableau 4 : Incidences cumulées des principaux critères de jugement à 12 mois après appariement (population FANV spécifique – période sous traitement).

Tableau 5 : Résultats de l'étude ENGEL sur le critère principal, AVC ischémiques et ES.

Tableau 6 : Récapitulatif des caractéristiques d'idarucizumab

Tableau 7 : Récapitulatif des principales caractéristiques dans les deux groupes

Tableau 8 : Indications à l'utilisation de l'idarucizumab

Tableau 9 : Descriptions des neuf cas de ré-administration d'une 2^{ème} dose

Tableau 10 : Traitements hémostatiques utilisés lors de l'étude

Tableau 11 : Résumé des différents cas reports

Introduction

Les anticoagulants sont des médicaments indispensables et incontournables dans de nombreuses situations cliniques, pour le traitement et/ou la prévention des événements thromboemboliques. Les AntiVitamines K (AVK) ont été largement utilisés comme anticoagulants oraux dans de nombreuses pathologies thromboemboliques, néanmoins ces médicaments présentent un risque iatrogène important. Ainsi, les laboratoires pharmaceutiques ont développé des inhibiteurs plus spécifiques de facteurs de coagulation tels que la thrombine (facteur IIa) et le facteur Xa. Ces traitements sont appelés : Anticoagulants Oraux Directs (AOD). Bien que ces traitements de nouvelles générations aient montré une efficacité et apportent de nombreux avantages par rapport aux AVK, comme tous les anticoagulants, le risque majeur associé à leur utilisation est le risque hémorragique lié à leur mode d'action pharmacologique.

Pradaxa[®] (dabigatran etexilate) est le premier AOD à avoir obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2008 dans 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 puis en 2011 dans 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 facteur(s) de risque.

C'est dans cette dernière indication que Pradaxa[®] est le plus prescrit dans le monde.

Les résultats de l'étude RE-LY (étude pivot de phase III dans cette indication) ont montré une diminution des complications hémorragiques surtout au niveau des hémorragies intracrâniennes comparé à la warfarine (AVK de référence au niveau mondial) et également une supériorité significative du dabigatran 150 mg deux fois par jour dans la prévention des AVC ischémiques. Néanmoins, certains patients ont tout de même présenté un AVC ischémique ou des saignements/hémorragiques sous traitement par Pradaxa[®], d'où la préoccupation majeure des prescripteurs et des patients de pouvoir reverser rapidement l'activité anticoagulante.

Le développement et l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de l'idarucizumab, un fragment Fab humanisé d'un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement au dabigatran,

permet de mieux gérer notamment la prise en charge des AVC ischémiques nécessitant une thrombolyse sans transformations hémorragiques.

La première partie de cette thèse propose un bref rappel sur les bases de la coagulation puis une présentation de Pradaxa[®], sa pharmacologie et ses résultats dans la prévention des AVC ischémiques chez les patients présentant une FANV.

Une seconde partie permet de faire un état des lieux sur l'agent de réversion Praxbind[®], son mode d'action, sa fabrication, les études qui ont conduit à l'AMM ainsi que ses résultats avant thrombolyse.

La troisième partie détaille la réalisation d'un protocole local de prise en charge d'un AVC ischémique chez un patient traité par anticoagulant.

Ainsi, la dernière partie fait le point sur les données des agents de réversion des autres AOD.

I. Pradaxa® (dabigatran etexilate) en prévention des AVC ischémiques chez les patients présentant une FANV

A. Rappels sur la physiologie de l'hémostase

L'hémostase^{1,2,3} est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux. L'hémostase a pour but d'arrêter les hémorragies par la formation d'un caillot mais aussi d'éviter les thromboses. Il existe un équilibre entre la formation et la dissolution de ce caillot physiologique qui, lorsqu'il est perturbé, peut mettre en jeu le pronostic vital.

L'hémostase fait intervenir trois phénomènes :

- l'hémostase primaire ;
- la coagulation ;
- la fibrinolyse ;

Classiquement, deux voies sont distinguées pour faciliter l'interprétation des temps de coagulation globaux : la voie extrinsèque explorée par le Temps de Quick (TQ ou taux d'activité prothrombinique) et la voie intrinsèque, explorée par le temps de céphaline avec activateur.

Ces deux voies sont imbriquées puisque des passages existent entre elles. Les phénomènes de coagulation ont lieu soit dans la circulation, soit sur la surface cellulaire.

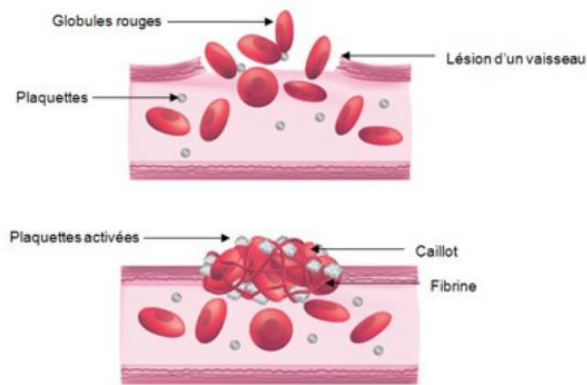
1. L'hémostase primaire^{4,5,6}

Lorsqu'une lésion vasculaire survient, cette brèche doit être rapidement obstruée pour arrêter le saignement et permettre au vaisseau de se réparer.

L'hémostase primaire met en jeu principalement l'adhérence des plaquettes au niveau de la lésion vasculaire. Préalablement, on peut observer une vasoconstriction et donc une diminution du débit sanguin.

Des interactions à différentes structures du sous-endothélium dont le facteur de Willebrand vont permettre l'activation plaquettaire et leur agrégation par fixation du fibrinogène (protéine soluble qui lie les plaquettes entre elles). Se forme alors le clou plaquettaire (Figure 1).

Figure 1 : Physiologie de l'hémostase lors d'une brèche vasculaire²



2. La coagulation ^{5,6,7}

La coagulation est divisée en trois phases : initiation, propagation et génération de la fibrine, correspondant à une cascade de réactions enzymatiques qui permettent de consolider le clou plaquettaire par un réseau de fibrine pour obtenir un thrombus rouge (formé d'érythrocytes). Ces réactions enzymatiques font intervenir les facteurs de coagulation, glycoprotéines synthétisées par le foie.

La coagulation déclenchée par la voie extrinsèque fait intervenir les facteurs XII, XI, IX et le facteur VIII, en présence de calcium (la plus importante physiologiquement) ou par la voie intrinsèque *in vitro* (Figure 2).

L'initiation débute par la liaison du facteur VII et VIIa sur le facteur tissulaire. Les premières molécules de VIIa activent d'une part le facteur X en Xa et d'autre part le facteur IX en IXa. Ces derniers vont se fixer sur les plaquettes qui viennent d'être activées. Le facteur Xa se lie au facteur Va sur la surface des plaquettes, ce qui conduit à la formation d'un complexe enzymatique appelé prothrombinase, comportant le facteur Xa qui est zymogène, le facteur Va qui est le cofacteur, des phospholipides membranaires et du calcium.

Le Xa transforme ensuite la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Les premières molécules de thrombine ne sont pas suffisantes pour cliver le fibrinogène mais vont activer les facteurs V, VIII, IX et XI, ce qui va amplifier la génération de thrombine.

La thrombine ainsi générée va agir à plusieurs niveaux :

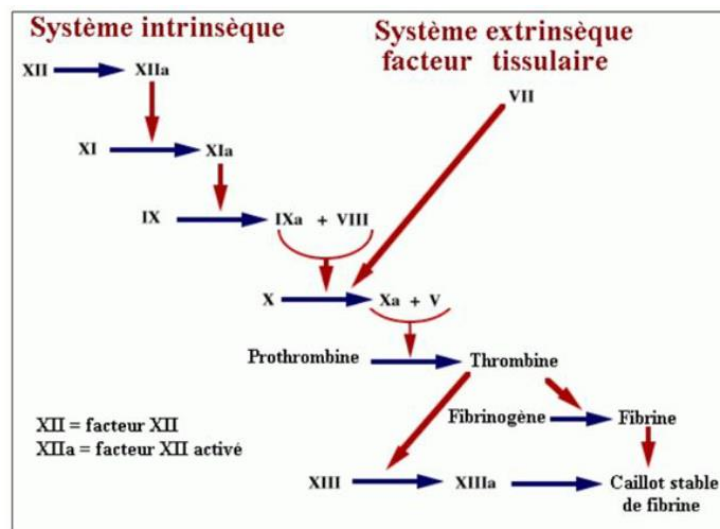
- elle active les plaquettes ;
- elle transforme le fibrinogène en fibrine ;
- elle rétroactive sa formation par activation des facteurs VIII, IX et XI ;
- elle inhibe la coagulation par activation de la protéine C ;

- elle initie la fibrinolyse.

La thrombine clive deux peptides sur le fibrinogène, les fibrinopeptides A et B, le transformant en monomère de fibrine. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation entrent en jeu pour limiter quantitativement la génération de thrombine et la localiser au site de la lésion vasculaire.

La voie intrinsèque ou phase de contact débute par la fixation du Kininogène de Haut Poids Moléculaire (KHPM) et du facteur XII au niveau de la surface activatrice. Le KHPM permet la liaison du facteur XI et de la PréKallikréine (PK) à surface activatrice. Le facteur XIIa active la PK en kallikréine capable d'activer le facteur XII. Le facteur XIIa active aussi le XI en XIa qui est capable d'activer le IX. Le facteur IXa est l'un des deux facteurs du complexe de la tenase. Ensuite, il s'agit de la voie commune (figure 2).

Figure 2 : Les deux voies mises en jeu dans la coagulation⁶



Lorsque le caillot a permis de reconstituer un endothélium intact, il est ensuite détruit, c'est la fibrinolyse.

3. La fibrinolyse^{3,5}

Cette étape permet d'éviter l'installation définitive et l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine (étape importante lors de la prise en charge d'un AVC ischémique et détaillé dans les parties II et III de cette thèse).

Lorsqu'il y a formation d'un caillot, une fibrinolyse physiologique permet de perméabiliser la brèche.

La fibrinolyse fait intervenir le plasminogène qui est une substance (synthétisée par le foie) circulant sous forme inactive dans le plasma. Sous l'influence de deux activateurs (l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'urokinase), le plasminogène se transforme en plasmine au contact du caillot. Cette enzyme très puissante va dégrader le caillot de fibrine mais aussi détruire le plasminogène.

La coagulation du sang lors d'une blessure est primordiale. **Néanmoins, la coagulation est différente pour chaque être humain, elle peut parfois être dérégulée de manière excessive ou au contraire insuffisante.** Une coagulation insuffisante ne permet pas de combler la brèche assez rapidement et peut entraîner une hémorragie incontrôlée pouvant être fatale selon le site de localisation (par exemple lors d'une Hémorragie IntraCrânienne (HIC)). ***A contrario*, une coagulation excessive est associée à un risque accru de formation de caillot pouvant entraîner une thrombose veineuse ou artérielle. En effet, le caillot peut se détacher de la paroi et migrer soit dans une artère pulmonaire, c'est l'embolie pulmonaire, ou soit au niveau artériel, c'est la phlébite, l'infarctus ou l'AVC.**

Pour gérer le bon équilibre de cette coagulation, il existe des traitements médicamenteux permettant de jouer sur la cascade de coagulation afin de les réguler : les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants pour fluidifier le sang et les thrombolytiques pour détruire le caillot (ou encore appelé thrombus).

Dans la prochaine partie du mémoire, nous allons réaliser un état des lieux sur le dabigatran etexilate, traitement permettant de prévenir le risque thromboembolique notamment l'AVC ischémique lorsque la coagulation est dérégulée.

B. Mécanisme d'action du dabigatran etexilate

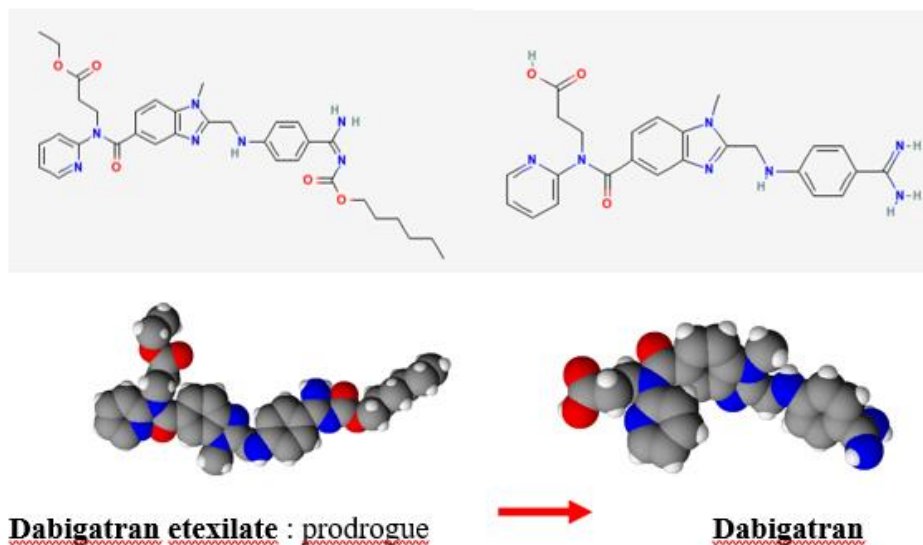
1. Pharmacologie du dabigatran etexilate⁸

Le dabigatran etexilate est une prodrogue⁹ (figure 3) qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran etexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie.

Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine et est la principale substance active plasmatique (Figure 4).

La thrombine (sérine protéase) permet la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation et son inhibition empêche la formation de caillot.

Figure 3 : Structure chimique⁹ du Pradaxa[®]

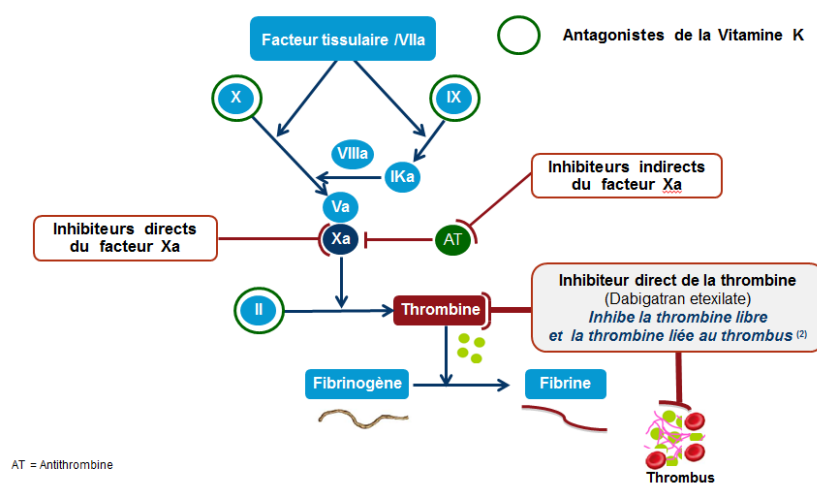


Le dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine (figure 4). Il est donc administré sous forme de dabigatran etexilate, prodrogue, formulé dans des gélules contenant de l'acide tartrique qui lui confère un environnement acide et rend son absorption indépendante des variations du pH gastrique. Sa biodisponibilité est très faible (6,5 %) et sa demi-vie de 14 à 17 heures (selon la clairance de la créatinine). Son métabolisme est hépatique mais indépendant du cytochrome

P450. Le dabigatran etexilate est un substrat des protéines de transport transmembranaires de type P-glycoprotéines (P-gp) qui régulent sa concentration plasmatique⁸.

La liaison du dabigatran aux protéines plasmatiques humaines est faible (34-35 %), indépendante de la concentration et il est donc dialysable. Avec 60 à 70 litres, le volume de distribution du dabigatran excède le volume total de l'eau corporelle, indiquant une distribution tissulaire modérée de dabigatran. Il est principalement éliminé par voie urinaire sous forme inchangée⁸.

Figure 4 : Mécanisme d'action du dabigatran etexilate dans la cascade de coagulation⁷



2. Indication dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FANV

La Fibrillation Atriale (FA) est un trouble du rythme cardiaque supraventriculaire, cause de tachyarythmie. Elle peut être suspectée cliniquement mais ne peut être caractérisée qu'à l'électrocardiogramme (ECG).

La gravité de la FA est liée au risque thromboembolique et au risque d'insuffisance cardiaque qui est fonction de la cardiopathie sous-jacente. **L'enjeu principal du traitement est de prévenir la survenue de ces accidents, notamment des AVC ischémiques.**

a) *Maladie thromboemboliques : la FA*

(1) Epidémiologie de la FA

La FA est le trouble du rythme le plus fréquent. Sa prévalence, de l'ordre de 1% dans la population générale, augmentant rapidement avec l'âge. Près de 70% des patients en FA 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)¹⁰.**

La prévalence de la FA est plus élevée chez les hommes que chez les femmes mais, en raison de la plus grande espérance de vie des femmes, le nombre de cas absolu est équivalent chez les hommes et chez les femmes.

En France, on estime le nombre de patients FA à au moins 750 000 – 800 000^{11,12}. Aujourd'hui, la FA concerne 170 000 nouveaux cas chaque année^{11,12}. C'est la deuxième cause de mortalité chez la femme et la troisième chez l'homme.

En 2030, en Europe les estimations font état de 14 à 17 millions de patients touchés avec une prévalence de 3% de la population adulte¹³.

Les complications de la FA (AVC/embolies systémiques) constituent un fardeau médico-économique important.

La FA est à l'origine d'un tiers des hospitalisations pour trouble du rythme cardiaque. Elle constitue un véritable problème de santé publique et est associée à des coûts de santé importants. Le coût actuel du traitement de la FA en France est évalué à 3 000 euros par an et par patient, soit au total 2,5 milliards d'euros par an. Ces coûts sont majoritairement (52%) représentés par les hospitalisations.

(2) Epidémiologie de l'AVC dû à la FA

L'AVC correspond à l'obstruction ou la rupture d'un vaisseau qui transporte le sang dans le cerveau. Il s'agit d'une urgence médicale absolue qui nécessite d'appeler le SAMU pour une prise en charge immédiate.

On dénombre **chaque année en France plus de 130 000 AVC soit un toutes les 4 minutes¹⁴.**

L'AVC ischémique est la principale complication de la FA. La fréquence de survenue d'un AVC ischémique chez les patients sans atteinte valvulaire rhumatismale est de 5% par an, soit

deux à sept fois la fréquence en l'absence de FA¹². En cas d'atteinte valvulaire rhumatismale associée à une FA, le risque est 17 fois supérieur par rapport aux témoins de même âge.

Les AVC dus à la FA se caractérisent par leur fréquence et leur sévérité : un AVC sur deux est lié à la FA soit un nouveau cas d'AVC toutes les huit minutes en France¹⁵.

Comparé aux autres AVC, ces AVC liés à la FA sont plus sévères : le pronostic vital peut être engagé immédiatement ou par suite de complications, avec une mortalité multipliée par deux dans les deux premières années. Les hospitalisations sont plus longues, les patients ont leur qualité de vie profondément altérée, les séquelles plus lourdes (deux fois plus de handicap). Le risque de récurrence de ce type d'AVC est également plus élevé. La FA est diagnostiquée chez 18% des patients en post-AVC.

L'AVC est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer) et la troisième cause de mortalité en France (40 000 décès chaque année).

Le poids des AVC sur le système de santé est considérable. Des données observationnelles européennes confirment que l'AVC en rapport avec une FA est plus coûteux car plus sévère. Les coûts des patients en FA ayant fait un AVC sont supérieurs de 9% à ceux des autres patients.

b) La physiopathologie de la FA¹⁶

La FA correspond à une activité totalement désynchronisée de l'ensemble des myocytes atriaux. Il en résulte une activité électrique ininterrompue, rapide, irrégulière et il n'est plus possible de différencier les phases de dépolarisation et de repolarisation.

Cette anarchie dans la propagation de l'influx au niveau du massif atrial entraîne une inefficacité hémodynamique complète. En effet, la contraction coordonnée des oreillettes est alors remplacée par une stimulation musculaire très rapide, donnant à la paroi un aspect vermiculaire.

Le déclenchement de la FA requiert deux conditions simultanées : un trouble de la conduction et un trouble de l'excitabilité atriale.

La stase sanguine dans l'oreillette gauche est la principale mais non exclusive raison de voir se former un caillot. En effet, trois grands événements favorisent la formation d'un caillot, c'est ce que l'on appelle la triade de Virchow :

- lésion/dysfonction de la paroi (endothélium/endocarde) avec dilatation et fibrose ;
- stase sanguine ou ralentissement du flux circulatoire ;
- hypercoagulation du sang (augmentation de l'inflammation, du taux d'hématocrite, du fibrinogène).

Le sang stagne alors dans l'oreillette gauche puisqu'elle ne se contracte plus de façon puissante. Le ralentissement du flux sanguin est également favorisé par la dilatation de l'oreillette gauche. **La modification de la composition du sang va favoriser l'activation de la cascade de coagulation, et donc la formation d'un caillot qui peut ensuite se détacher et migrer, entraînant un AVC ou une embolie systémique.**

Les principaux symptômes de la FA sont : les palpitations, les malaises, l'asthénie et la dyspnée. Cependant, la FA peut être silencieuse sans aucun signe révélateur et donc plus difficile à dépister. Le diagnostic de la FA se fait obligatoirement à l'ECG.

La FA progresse habituellement d'épisodes paroxystiques espacés vers des épisodes plus fréquents, puis vers la FA persistante et la FA permanente. Quel que soit le type de la FA, le risque de faire un AVC est identique¹⁶.

En termes de santé publique, le fardeau induit par la FA est important du fait de sa prévalence élevée, estimée dans la population générale, augmentant rapidement avec l'âge et parce qu'elle constitue un facteur de risque indépendant d'AVC ischémique, d'insuffisance cardiaque et de mortalité.

La gravité de la FA est liée aux risques thromboemboliques et à la cardiopathie sous-jacente. La FA favorise la survenue d'accidents thromboemboliques et notamment d'AVC qu'il est important de prévenir grâce à l'utilisation d'anticoagulant pour fluidifier le sang et notamment à l'utilisation de Pradaxa[®], seul traitement de sa classe à avoir un agent de réversion disponible.

Pradaxa[®] est indiqué chez tous les patients présentant une FANV avec au moins un facteur de risque thromboembolique. Pradaxa[®] à la posologie de 150 mg deux fois par jour est supérieur à la warfarine en termes de réduction du risque de survenue d'AVC/embolies systémiques tandis qu'à la posologie de 110 mg deux fois par jour son action est non inférieure à la warfarine.

Les deux posologies de dabigatran réduisent significativement le risque de survenue d'AVC hémorragiques et des hémorragies intracrâniennes par rapport à la warfarine.

Une étude¹⁷ estimant l'impact à cinq ans en France de l'utilisation de dabigatran montre que :

- Dabigatran 150 mg deux fois par jour permettrait d'éviter plus de 14 000 AVC (ischémiques et hémorragiques) et plus de 14 000 décès si l'ensemble de la population présentant une FA était traitée et que ;
- Dabigatran 110 mg deux fois par jour permettrait d'éviter plus de 6 700 AVC hémorragiques, plus de 11 300 hémorragies majeures et plus de 9 800 décès si l'ensemble de la population présentant une FA était traitée.

C. Principaux résultats de l'étude pivot RE-LY dans la prévention des AVC ischémiques et des embolies systémiques chez les patients FANV

1. Méthode et résultats

L'étude RE-LY[®] (**R**andomized **E**valuation of **L**ong-term anticoagulant therapy) est une étude de phase III, internationale, multicentrique, réalisée dans 951 centres dans 44 pays chez 18 113 patients randomisés¹⁸.

L'objectif de l'étude était de comparer l'efficacité et la tolérance de deux doses de dabigatran etexilate (150 mg et 110 mg deux fois par jour) par voie orale à celles de la warfarine à doses ajustées (International Normalized Ratio (INR) 2-3) pour la prévention des AVC chez les patients adultes en FA ayant au moins un facteur de risque.

La durée médiane de suivi a été de deux ans. Le critère principal d'efficacité comprenait tous les AVC (ischémiques et hémorragiques) et les ES. Le critère principal de tolérance était les hémorragies majeures¹⁸.

Le taux d'AVC/ES était de 1,69% par an dans le groupe warfarine comparé à 1,53% dans le groupe recevant dabigatran 110 mg (Risque Relatif (RR) = 0,91 ; IC_{95%} [0,74 – 1,11] ; p< 0,001) et 1,11% par an dans le groupe recevant dabigatran 150 mg (RR = 0,66 ; IC_{95%} [0,53-0,82], p< 0,001)¹⁹.

Les taux de saignements majeurs étaient de 3,36% par an dans le groupe warfarine comparé à 2,71% dans le groupe recevant dabigatran 110 mg (p=0,003) et 3,11% par an dans le groupe recevant dabigatran 150 mg (p=0,31).

Le taux d'AVC hémorragiques était de 0,38% par an dans le bras warfarine comparé à 0,12% dans le bras recevant dabigatran 110 mg ($p < 0,001$) et 0,10% par an dans le bras recevant dabigatran 150 mg ($p < 0,001$).

Le taux de décès toutes causes confondues était de 4,13% par an sous warfarine, comparé à 3,75% dans le bras recevant dabigatran 110 mg (RR= 0,91 ; IC_{95%} [0,80-1,03] ; $p=0,13$) et 3,64% par an dans le bras recevant dabigatran 150 mg (RR= 0,88 ; IC_{95%} [0,77-1,00] ; $p=0,051$)¹⁹.

Par rapport au dabigatran 110 mg, l'administration d'une dose de 150 mg a réduit le risque d'AVC et d'ES. Cette différence s'explique essentiellement par la diminution du taux d'AVC d'origine ischémique ou d'AVC non spécifiés, alors que le taux d'AVC hémorragiques était similaire entre les deux groupes. Pour le taux de décès, il n'y avait pas de différence significative entre les deux doses de dabigatran, que les causes de décès soient vasculaires ou non. En outre, comparée à la dose 110 mg, la dose de 150 mg de dabigatran a été associée à une augmentation du risque de saignement majeur ($p=0,052$) ainsi qu'à une augmentation du risque de saignement gastro-intestinal, saignement mineur et saignement de toute cause. Le bénéfice clinique était quasiment identique pour les deux dosages¹⁹.

2. Sous analyses de RE-LY : avec ou sans antécédent d'AVC


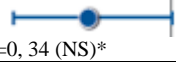


Dans le sous-groupe²⁰ de patients ayant un antécédent d'AVC ou d'Accident Ischémique Transitoire (AIT), 1 195 patients ont été traités par dabigatran 110 mg et 1 233 par dabigatran 150 mg (comparés à 1 195 patients dans le groupe sous warfarine).

Un AVC ou une ES est survenu chez 55 patients traités par dabigatran 110 mg, 51 patients traités par dabigatran 150 mg et chez 65 patients dans le groupe warfarine (tableau 1).

Les effets des deux dosages de dabigatran ne sont pas significativement différents chez les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT de ceux sans antécédent dans l'étude RE-LY excepté pour le décès de cause vasculaire (dosage 110 mg).

Les résultats de cette analyse du sous-groupe de patients sont en accord avec ceux des autres patients traités dans l'étude RE-LY : le dabigatran 150 mg réduit le risque d'AVC ou d'embolie systémique et le dabigatran 110 mg est non inférieur par rapport à la warfarine²⁰.

Tableau 1 : Résumé des résultats de l'étude RE-LY sur les critères primaires, sous-groupe de patients avec ou sans antécédents d'ACV/AIT

| AVC ou ES (taux annuel en%) | dabigatran 2x110 mg/j (n=6 014) | dabigatran 2x150 mg/j (n=6 076) | warfarine (n=6 022) | RR dabi 110mg vs warfarine, p d'interaction | RR dabi 150mg vs warfarine, p d'interaction |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------|---|---|
| Avec antécédent d'AVC ou d'AIT (n=1 195) | 2,32 | 2,07 | 2,78 | 0,84 (0,58-1,20)  p=0,62 (NS) | 0,75 (0,52-1,08)  p=0,34 (NS)* |
| Sans antécédent d'AVC ou d'AIT (n=1 195) | 1,34 | 0,87 | 1,45 | 0,93 (0,73-1,18)  | 0,60 (0,45-0,78)  |

* NS = non significatif

Néanmoins, malgré les bons résultats du dabigatran dans la réduction du nombre d'AVC ischémiques comparé à la warfarine, un petit nombre de patient traité vont quand même faire un AVC pour de nombreuses raisons.

D. Survenue d'AVC ischémique sous dabigatran selon les données en vie réelle

1. Données européennes

a) Résultats du registre danois de 2016 : AOD aux doses standards

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle²¹ nationale évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de dabigatran, de rivaroxaban, d'apixaban comparés à la warfarine chez des patients « nouveaux utilisateurs » présentant une FA.

Dans cette étude « en vie réelle », 61 678 patients présentant une FA ont été identifiés à partir de trois bases de données nationales danoises entre août 2011 et octobre 2015.

Ces patients « nouveaux utilisateurs » du traitement anticoagulant oral ont été répartis en groupes selon le traitement anticoagulant reçu : la warfarine (n=35 436, 57%), le dabigatran 150 mg (n=12 701, 21%), le rivaroxaban 20 mg (n=7 192, 12%) et l'apixaban 5 mg (n=6 349, 10%)²¹ (tableau 2).

Les analyses ont été faites sur les patients recevant les doses standards d'anticoagulants oraux, permettant ainsi d'avoir des comparaisons plus robustes. En effet, les patients recevant le

traitement à doses réduites présentent plus de comorbidités, ont un âge avancé et ont des traitements concomitants.

Il n'y a pas de différence significative observée en termes de survenue d'AVC ischémique entre les différents AOD et la warfarine.

Le risque de décès toute cause, le risque d'hémorragie totale ainsi que le risque d'hémorragie majeure ont été significativement plus bas avec le dabigatran et l'apixaban comparativement à la warfarine.

Tableau 2 : Résultats de l'étude en vie réelle danoise²¹ sur l'efficacité des AOD à doses standards au niveau des AVC ischémiques.

| | Dabigatran 2x150 mg (D150) vs warfarine | Apixaban 2x5mg (A5) vs warfarine | Rivaroxaban 20mg (R20) vs warfarine |
|--------------------|---|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Nombre de patients | D150 : 12 701 (21%) W : 35 436 (57%) | A5 : 6 349 (10%) W : 35 436 (57%) | R20 : 7 192 (12%) W : 35 436 (57%) |
| AVC ischémiques | +24% (NS*) | +11% (NS*) | -14% (NS*) |

* NS = non significatif

b) Résultats du registre danois de 2017 : AOD aux doses faibles

C'est une étude observationnelle²² menée « en conditions réelles d'utilisation », évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de dabigatran, de rivaroxaban, d'apixaban aux faibles dosages comparés à la warfarine chez des patients « nouveaux utilisateurs » présentant une FANV.

Dans cette étude, 55 644 patients présentant une FANV sans traitement par anticoagulant oral dans les 12 mois précédents ont été identifiés à partir de trois bases de données nationales danoises entre août 2011 et février 2016.

Ces patients « nouveaux utilisateurs » du traitement anticoagulant oral ont été répartis en groupes selon le traitement anticoagulant reçu : la warfarine (n=38 893), le dabigatran 110 mg (n=8 875) le rivaroxaban 15 mg (n=3 476) et l'apixaban 2,5 mg (n=4 400) (tableau 3).

Durant la première année de suivi, les résultats observés sur le critère principal d'efficacité (AVC ischémique/embolie systémique) étaient les suivants²²:

- dabigatran deux fois 110 mg par jour *versus* warfarine : HR = 0,89 ; IC_{95%} [0,77-1,03] ;
- apixaban deux fois 2,5 mg par jour *versus* warfarine : HR = 1,19 ; IC_{95%} [0,95-1,49] ;
- rivaroxaban 15 mg par jour *versus* warfarine : HR = 0,89 ; IC_{95%} [0,69-1,16]).

Dans cette cohorte observationnelle pondérée sur le score de propension, les AOD à faibles doses n'ont pas montré de différence significative entre le dabigatran 110 mg deux fois par jour, le rivaroxaban 15 mg par jour et l'apixaban 2,5 mg deux fois par jour pour le critère principal d'efficacité (AVC ischémique/embolie systémique) mais les taux pour l'apixaban ont été numériquement plus élevés.

Tableau 3 : Résultats de l'étude en vie réelle danoise²² sur l'efficacité des AOD à doses réduites au niveau des AVC ischémiques et embolie systémiques.

| | Dabigatran 2x110 mg (D110) vs warfarine | Apixaban 2x2,5mg (A2,5) vs warfarine | Rivaroxaban 15mg (R15) vs warfarine |
|--------------------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Nombre de patients | D110 : 8 875 | A2,5 : 4 400 | R15 : 3 476 |
| | W : 38 893 | W : 38 893 | W : 38 893 |
| AVC ischémiques | - 11% (NS*) | +19% (NS*) | -11% (NS*) |

* NS = non significatif

2. Etudes françaises

a) Résultats de l'étude Brother

L'étude BROTHER²³ a été réalisée par laboratoire Bayer, à la demande de la commission de transparence, à partir de la base de données du Système National d'Information InterRégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM = base de données nationale dont les objectifs sont de contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de santé, d'améliorer la qualité des soins et de transmettre aux professionnels de santé les informations pertinentes sur leur activité).

Les résultats de cette étude comparant rivaroxaban 15mg puis rivaroxaban 20 mg *versus* AVK, rivaroxaban 20 mg *versus* dabigatran 150 mg et rivaroxaban 15 mg *versus* dabigatran 110 mg, ne sont pas publiés à ce jour.

Néanmoins les premières données sont consignées dans le rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux de la Haute Autorité de Santé (HAS).

L'étude BROTHER²³ a inclus 734 599 nouveaux utilisateurs de dabigatran, rivaroxaban ou AVK en 2013 ou 2014 et sans dispensation d'anticoagulant oral dans les trois années précédant la date index d'inclusion. Parmi eux, 29,9% (n=220 011) répondaient aux critères de FANV certaine.

Dans la cohorte de patients avec une FANV certaine (n=220 011), l'anticoagulant instauré sur la période 2013/2014 a été :

- un AVK pour 49,4% (n = 108 666),
- rivaroxaban (10 mg, 15 mg ou 20mg) pour 31,7% (n =69 736),
- dabigatran (75 mg, 110 mg ou 150 mg) pour 19,9% (n = 41 609).

Pour rappel, l'apixaban, qui est pris en charge depuis le 1^{er} janvier 2014 dans la FANV, n'a pas été évalué dans cette étude.

A l'instauration du traitement, les dosages d'AOD les plus prescrits étaient le dosage standard à 20 mg pour le rivaroxaban (61% des patients sous rivaroxaban) tandis qu'il s'agissait du dosage réduit à 110mg pour le dabigatran (57% des patients sous dabigatran). Dans la population sélectionnée de patients, l'incidence de survenue des AVC et ES à un an a été inférieur sous dabigatran 110 mg par rapport au rivaroxaban 15 mg (tableau 4).

Tableau 4. Incidences cumulées des principaux critères de jugement à 12 mois après appariement (population FANV spécifique – période sous traitement).

| | rivaroxaban 15mg (R15) vs dabigatran 110 mg (D110) | | | rivaroxaban 20mg (R20) vs dabigatran 150 mg (D150) | | |
|--------------------|--|------------|-------------------------------|--|------------|-------------------------------|
| | R15 | D110 | HR | R20 | D150 | HR |
| Nombre de patients | n = 15 138 | n = 15 138 | 1,2 | n=15 363 | n = 15 363 | 0,88 |
| AVC ischémiques/ES | 2,3% | 2,0% | IC _{95%} [1,00-1,43] | 1,1% | 1,3% | IC _{95%} [0,70-1,12] |

b) Résultats de l'étude Engel

ENGEL est une étude française²⁴ réalisée en conditions réelles d'utilisation à partir de la base de données de l'Assurance Maladie (Système National des Données de Santé – ex SNIIRAM). Elle a été menée de manière indépendante par le département de pharmaco-épidémiologie de l'Université de Bordeaux.

L'objectif est d'évaluer la réduction du risque des événements thrombotiques (AVC + ES), des hémorragies majeures, de la mortalité totale dans les groupes dabigatran 150 mg *versus* rivaroxaban 20 mg et dabigatran 110 mg *versus* rivaroxaban 15 mg.

Cette étude a inclus des patients présentant une FANV et ayant reçu pour la première fois un anticoagulant oral en 2013. La durée de suivi était d'un an.

Au total 10 847 patients ont reçu du dabigatran 150 mg, 15 532 du dabigatran 110 mg, 18 829 ont reçu du rivaroxaban 20 mg et 11 195 du rivaroxaban 15 mg.

Les patients ont été appariés sur plus de 500 variables en utilisant un score de propension (méthode 'gold standard' utilisée dans les études de vraie vie).

Les résultats²⁴ principaux concernant les AVC sont les suivants:

*dans le groupe dabigatran 150mg comparé au rivaroxaban 20 mg:

- Absence de différence significative pour le critère d'efficacité (AVC et ES) ; HR=0,92 [0,67-1,26]

*dans le groupe dabigatran 110mg comparé au rivaroxaban 15 mg:

- Réduction significative des AVC et des ES ; HR= 0,73 [0,56-0,94].

Selon les auteurs de cette étude française « de vraie vie », le dabigatran comparé au rivaroxaban, aux deux doses, a montré une efficacité meilleure ou similaire selon les critères et un risque réduit de saignements.

Ces résultats sont cohérents avec ceux déjà mis en évidence par les différents registres : danois, les études américaines sur différentes bases de données dont la base Medicare (études plus importantes aux Etats-Unis non présentées dans ce mémoire).

Tableau 5 : Résultats de l'étude ENGEL²⁴ sur le critère principal, AVC ischémiques et ES.

| | Dabigatran vs AVK | | Rivaroxaban vs AVK | |
|--------------------|---|-------------------|--|-------------------|
| Nombre de patients | Dabigatran n = 20 489 | AVK n = 20 489 | Rivaroxaban n = 23 053 | AVK n = 23 053 |
| AVC ischémiques/ES | HR = 0,75 ; IC _{95%} [0,63-0,88] | | HR = 0,98; IC _{95%} [0,85-1,14] | |

Le nombre d'AVC ischémique étant réel même lorsqu'un traitement anticoagulant est prescrit, il est indispensable de savoir comment les prendre en charge.

E. Prise en charge de l'AVC ischémique lié à la FA

1. Physiopathologie et diagnostic de l'AVC^{25,26}

On distingue deux types d'AVC : les AVC ischémiques que les neurologues nomment infarctus cérébraux, et les AVC hémorragiques.

Les AVC ischémiques représentent 80 à 85% des AVC. Ils sont la conséquence de l'obstruction d'une artère cérébrale par un caillot de sang ou thrombus. Les maladies à l'origine de l'AVC ischémique sont très nombreuses mais trois dominent par leur fréquence : l'athérosclérose, l'artériosclérose et certaines maladies cardiaques qui favorisent la formation d'un thrombus cardiaque notamment la FA. Ces AVC sont dits « cardio-emboliques » et représentent 20% des AVC ischémiques.

L'AIT se définit par un déficit neurologique de survenue brutale causé par une ischémie localisée du cerveau dont les symptômes durent typiquement moins d'1 heure et sans signe d'infarctus cérébral aigu. Les symptômes sont les mêmes que ceux d'un AVC, mais ils ne durent que quelques minutes. L'AIT peut donc passer inaperçu ou peut être confondu avec un

simple malaise. Pourtant, le risque d'AVC est élevé dans les heures et les jours qui suivent un AIT.

Un AVC se traduit par la survenue brutale d'un ou plusieurs signes suivants²⁷ :

- Un sourire asymétrique ;
- Un des deux bras qui ne se lève pas normalement ;
- Des difficultés d'élocution.

Parfois il apparaît également :

- Un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes ;
- Une diminution ou une perte de la vision uni ou bilatérale ;
- Un mal de tête très sévère.

Le diagnostic²⁸ de l'AVC repose sur la clinique et sur l'imagerie cérébrale. Dès le premier contact médical, l'urgentiste ou le neurologue réalisera un score National Institute of Health Stroke Score (NIHSS) qui permet, à l'aide d'une grille de cotation, d'évaluer la sévérité de l'AVC et le devenir du patient.

Dès son arrivée à l'hôpital, le patient doit bénéficier d'une Imagerie à Résonance Magnétique (IRM) ou, en cas d'impossibilité, d'un scanner afin de confirmer le diagnostic de l'AVC et de différencier l'infarctus cérébral de l'hémorragie cérébrale.

L'examen neurologique confirme le déficit, en précise la topographie et le territoire atteint.

L'IRM permet de localiser la zone de pénombre et de mesurer son étendue, doit être privilégiée par rapport au scanner et cela chaque fois que possible même si quelques minutes supplémentaires sont nécessaires. En effet, l'IRM est la technique la plus adaptée pour répondre aux objectifs de l'imagerie dans l'AVC qui sont :

- Eliminer une hémorragie cérébrale ;
- Confirmer le diagnostic d'infarctus et de préciser son étendue ;
- Indiquer le siège et l'étendue de l'occlusion ;
- Rechercher la cause ;
- Evaluer l'étendue de la pénombre ischémique susceptible d'être sauvée par recanalisation.

Un bilan biologique comprenant notamment un bilan d'hémostase sera nécessaire pour valider la mise en route d'un traitement thrombolytique.

2. Recommandations thérapeutiques dans le prise en charge de l'AVC ischémique

a) *La thrombolyse*

(1) Historique

La thrombolyse avec l'administration de l'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA) par voie intraveineuse est aujourd'hui le seul traitement pharmacologique approuvé à la phase aiguë de l'infarctus cérébral.

En 1995, le premier grand essai NINDS²⁹ (National institute of neurological disorders) a montré le bénéfice du rt-PA dans les trois premières heures de l'infarctus cérébral. Les résultats de cette étude américaine ont été confirmés par une étude européenne ECASS I³⁰. C'est le début de la mise en place en France de structures hospitalières spécialisées dans la prise en charge de l'infarctus cérébral : les Unités Neuro-Vasculaires (UNV).

En 2008, l'étude ECASS III³¹ et les registres des patients thrombolysés confirment l'efficacité du rt-PA dans la fenêtre thérapeutique comprise entre 3 h et 4 h 30 suivant le début des symptômes.

En 2010, suite au rapport Fery-Lemonnier³², le ministère de la santé a mis en place le plan AVC 2010-2014, prévoyant pour 2014 l'implantation de 140 UNV sur le territoire national et 15% des patients thrombolysés.

En 2012, le rt-PA obtient une extension d'AMM du délai à 4 h 30.

En 2015, une nouvelle étape a marqué la prise en charge des infarctus cérébraux : la thrombectomie mécanique en association avec la thrombolyse (ou seule si la thrombolyse est contre-indiquée, notamment en cas de traitement concomitant par des anticoagulants oraux à dose efficace) fait son apparition.

(2) Mode d'action du rt-PA

L'altéplase est produite par la technique de l'ADN recombinant dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois³³.

C'est un activateur tissulaire du plasminogène humain recombinant, c'est-à-dire une glycoprotéine qui active la biotransformation du plasminogène en plasmine. Après administration intraveineuse, l'altéplase circulante reste relativement inactive. Elle n'est activée qu'après liaison à la fibrine et induit alors la conversion du plasminogène en plasmine, entraînant ainsi la dissolution du caillot de fibrine.

En raison d'un risque d'hémorragie augmenté dû à son mécanisme d'action, l'altéplase est contre-indiquée avec les traitements concomitants par des anticoagulants oraux à dose efficace.

b) La thrombectomie

La thrombectomie^{34, 35} consiste à recanaliser une artère cérébrale occluse en retirant de façon mécanique le caillot obstruant une artère cérébrale de gros calibre (1 à 3 mm de diamètre) de la circulation antérieure. Le caillot est retiré à l'aide d'un dispositif mécanique introduit par voie endo-vasculaire sous contrôle radioscopique. Cette intervention doit se faire dans les plus brefs délais, avec un maximum de six heures après le début des symptômes.

La thrombectomie est réalisée par un neuroradiologue interventionnel sous anesthésie générale ou locale.

c) Recommandations/parcours de soin

La décision d'entreprendre une thrombectomie^{34,35} doit être prise par une équipe multidisciplinaire comprenant au moins un neurologue et / ou un médecin compétent en pathologie neurovasculaire et un neuroradiologue interventionnel dans un établissement disposant d'une unité de soins intensifs de neurologie vasculaire et d'un centre de radiologie interventionnel.

En cas de contre-indication à la thrombolyse IV (ex : traitement par anticoagulants oraux à dose efficace...), la thrombectomie seule pourra être proposée après discussion.

Avant d'envisager une thrombectomie, il faut confirmer l'occlusion proximale des artères de la circulation antérieure par un angioscanner, une angiographie par IRM.

La reperfusion doit être obtenue dans les 6 heures qui suivent l'apparition des symptômes.

L'intérêt de la thrombectomie fait l'objet d'études depuis plusieurs années en complément de la thrombolyse IV, notamment par la Société Française de NeuroVasculaire (SFNV). Associer les deux techniques permet de doubler le taux de recanalisation des artères après AVC, par rapport à la thrombolyse seule. La thrombectomie mécanique associée à la thrombolyse par Actilyse® est en plein essor : fin 2017, près de 6 000 patients ont bénéficié d'une thrombectomie en France contre 4 600 en 2016.

Les patients traités par un anticoagulant oral tel que le dabigatran ayant nécessité d'une thrombolyse en urgence lors d'un AVC ischémique ont besoin d'un agent de réversion rapide et efficace avant la thrombolyse pour diminuer considérablement le risque hémorragique de cette technique.

II. Praxbind® - Intérêt d'un agent de réversion pour la prise en charge des AVC ischémiques chez les patients sous traitement anticoagulant par dabigatran



Les patients traités par des anticoagulants oraux pour la prévention et traitement des événements thromboemboliques ont parfois besoin de bénéficier d'un agent de réversion lorsqu'ils présentent une hémorragie menaçant le pronostic vital ou lors d'une chirurgie ou **procédure en urgence, telle qu'une thrombolyse.**

A. Développement d'un agent de réversion

1. Utilité d'un agent de réversion

Le dabigatran bénéficie d'une expérience de plus de 12 ans, avec des données cliniques de sécurité d'emploi à long terme et en vie réelle (plus 8 500 000 patients-années confirment le profil de sécurité d'emploi et d'efficacité du dabigatran).

Un groupe de réflexion de la Food and Drug Administration (FDA), agence du médicament des États-Unis, a souligné que près de 50% des patients souffrant de FA ne bénéficient toujours pas d'une anticoagulation, ce qui suggère que **le risque hémorragique et l'absence d'agent de réversion constituent un obstacle à la prescription des AOD dans la prévention des AVC.** La disponibilité d'un agent de réversion spécifique permet d'être plus confiant lors de la prescription des AOD, en prévention des AVC et est bénéfique en situation d'urgence pour prendre en charge les patients présentant une hémorragie menaçant le pronostic vital ou qui nécessitent une intervention chirurgicale ou **procédure urgente telle**

que la thrombolyse.

Il est important de souligner que les anticoagulants ne provoquent pas eux-mêmes d'hémorragies mais peuvent avoir un impact sur les hémorragies lorsqu'elles surviennent.

Les hémorragies sont provoquées par la rupture de vaisseaux sanguins ou une lésion tissulaire.

Par ailleurs, lors de la survenue d'un AVC, le traitement thrombolytique est contre indiqué avec un traitement concomitant par anticoagulants oraux à dose efficace par rapport au risque de transformation hémorragique très important. La disponibilité d'un agent de réversion dans ce cas est indispensable dans la prise en charge de l'AVC.

2. Etapes de fabrication d'un anticorps monoclonal

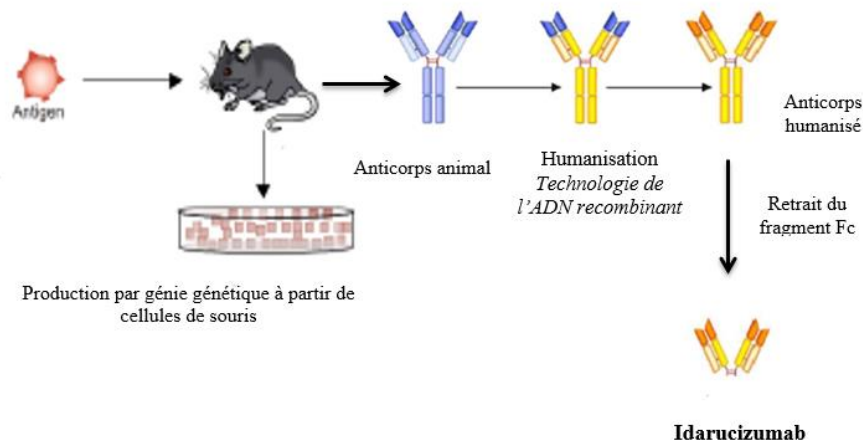
La première étape du développement de l'idarucizumab³⁶ a été d'immuniser des anticorps de souris avec des haptènes* dérivés du dabigatran couplés à des protéines porteuses pour produire des anticorps contre le dabigatran (figure 5).

L'anticorps monoclonal avec la plus haute affinité pour le dabigatran a été sélectionné et la zone de liaison à l'antigène (fab) a été isolée. Les séquences protéiques murines étaient remplacées par des séquences humaines, d'abord dans la région constante résultant en un Fab chimérique, puis dans la région variable où les acides aminés ont été humanisés grâce à une procédure de sélection.

Les séquences de protéines murines ont été remplacées par des séquences humaines, d'abord dans la région constante résultant en un Fab chimérique, puis dans la région variable où les acides aminés ont été humanisés par un processus de conception et de criblage. Le Fab humanisée se liant au dabigatran a ensuite été exprimé dans une lignée cellulaire de mammifère en utilisant la technologie de l'ADN recombinant (figure 5). L'utilisation d'un Fab humanisé au lieu d'un anticorps intact se traduit par une demi-vie plus courte et un potentiel réduit de réactions immunologiques³⁶.

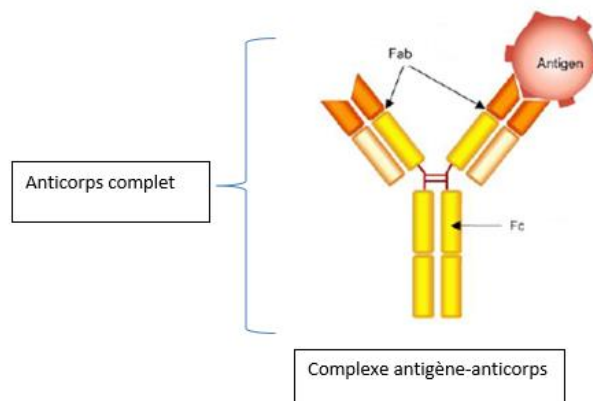
*est un des deux éléments constitutifs d'un antigène

Figure 5 : Etapes de fabrication d'un anticorps monoclonal à l'aide de cellules animales



L'idarucizumab est constitué uniquement de la partie Fab afin de bénéficier de la même affinité pour l'antigène que l'anticorps, mais avec moins de risque d'entraîner une réaction immunitaire (figure 6).

Figure 6 : Anticorps humanisé³⁶



B. Mécanisme d'action de l'idarucizumab

1. Principales caractéristiques

L'idarucizumab est un fragment d'anticorps humanisé (Fab) qui se lie au dabigatran avec une haute affinité, empêchant ainsi le dabigatran de se lier à la thrombine et reversant ses effets anticoagulants³⁶.

Il peut être considéré comme un agent de réversion idéal dans la mesure où il assure une

réversion spécifique, immédiate, complète et persistante (tableau 6). Il est spécifique en raison de sa liaison hautement spécifique au dabigatran sans liaison hors cible. L'idarucizumab n'agit que contre le dabigatran, sans effet prothrombotique, et n'interfère pas avec les autres processus de la cascade de la coagulation ou avec les autres anticoagulants, comme l'héparine.

Les principales caractéristiques de l'idarucizumab sont les suivantes :

➤ Liaison puissante au dabigatran³⁷

L'affinité de liaison de l'idarucizumab pour le dabigatran est plus de 350 fois supérieure à l'affinité de liaison du dabigatran pour la thrombine, supprimant activement le dabigatran lié à la thrombine (figure 7).

➤ Délai d'action rapide et effet persistant³⁸

En raison de sa voie d'administration (intraveineuse), l'idarucizumab a un délai d'action rapide. La liaison de l'idarucizumab au dabigatran entraîne la formation d'un complexe idarucizumab–dabigatran stable et inactif, avec une demi-vie > 260 heures *in vitro*.

➤ Absence d'effets prothrombotiques ou antithrombotiques³⁸

Le fragment d'anticorps est hautement spécifique au dabigatran, qui n'a pas d'homologues naturels dans le corps humain. L'idarucizumab ne se lie pas aux substrats connus de la thrombine et ne montre pas d'activité dans les tests de coagulation ni l'agrégation plaquettaire.

➤ Fragment d'anticorps humanisé (Fab) présentant un faible potentiel de réactions immunitaires (« potentiel immunogène »)³⁷

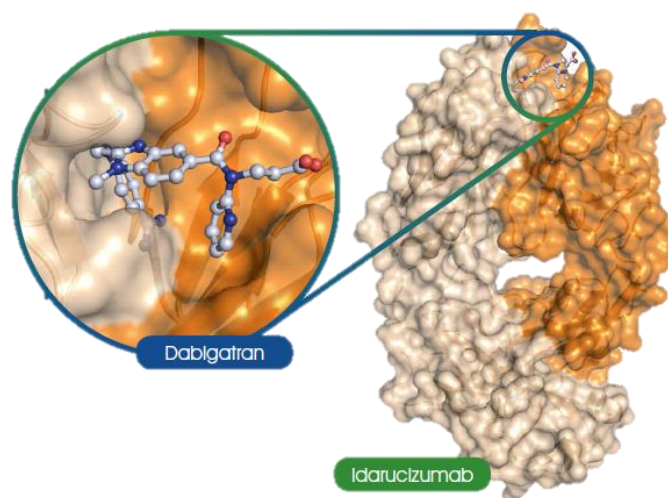
L'humanisation de l'anticorps et du fragment d'anticorps (dépourvu de la région Fc) entraîne une réduction du potentiel de réactions immunogènes.

Tableau 6 : Récapitulatif des caractéristiques d'idarucizumab

| Propriétés | Principales Caractéristiques |
|---------------------|--|
| Cible | dabigatran |
| Structure | Anticorps monoclonal (fragments Fab humanisé) |
| Mécanisme d'action | Empêche le dabigatran de se lier à la thrombine et reversant ses effets anticoagulants |
| Administration | Bolus IV ou Perfusion IV |
| Dosage | Dose fixe (pas d'adaptation posologique). 5g (2 flacons de 2,5 g) |
| Délai d'action | Quelques minutes |
| Effet anticoagulant | Réduit dTT, ECT, aPTT et TT rapidement |
| Interaction | Pas d'interaction connue |

L'idarucizumab se lie au dabigatran dans le plasma, formant un complexe stable et réduisant ainsi les taux de dabigatran non lié. Une faible concentration plasmatique de dabigatran non lié produit un équilibre, et le dabigatran fixé sur la thrombine et dans les tissus est redistribué dans le plasma où il est lié à l'idarucizumab et inactivé. Ce processus se poursuit tant que de l'idarucizumab libre est disponible. Le complexe idarucizumab–dabigatran est ensuite éliminé du plasma.^{37,38,39}

Figure 7 : Site de fixation du dabigatran³⁶



2. Pharmacocinétique de l'idarucizumab

Chez les volontaires sains³⁶, **le pic de concentration plasmatique de l'idarucizumab est atteint 5 minutes après administration.** L'idarucizumab réverse le dabigatran de manière dose-dépendante : une dose de deux grammes permet de neutraliser une concentration moyenne au pic de 155 ng/mL chez un volontaire sain soit l'équivalent d'une dose de 220 mg de dabigatran deux fois par jour.

Par ailleurs, le dabigatran est une molécule peu hydrophile avec un volume de distribution de 1L/kg et donc se déplace librement entre les compartiments sanguin et extravasculaire. Les concentrations de dabigatran non lié diminuent au fur et à mesure que l'idarucizumab se lie au dabigatran plasmatique. Le dabigatran non lié résiduel rétablit l'équilibre en se déplaçant du compartiment extracellulaire vers le plasma où il se lie à l'idarucizumab. Le processus continue jusqu'à ce que l'ensemble du dabigatran soit lié et que l'activité anticoagulante soit neutralisée.

Chez les volontaires sains avec une fonction rénale normale, les concentrations plasmatiques l'idarucizumab diminuent en deux phases dont une rapide avec une demi-vie initiale de 45 minutes. Seulement 4% du pic de concentration est retrouvé après quatre heures.

L'élimination est urinaire : la majorité de l'idarucizumab est retrouvée dans les urines dans les 4 heures après d'administration.

La dégradation du complexe dabigatran/idarucizumab se fait au niveau tubulaire, le dabigatran est libéré vers le système de collecte puis se trouve dans les urines. De ce fait, le complexe est détruit plus lentement chez les patients avec une insuffisance rénale.

D'autre part, l'âge, le poids le sexe, l'origine n'ont pas un impact cliniquement pertinent sur l'exposition à l'idarucizumab.

La présence de dabigatran n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'idarucizumab.

3. Evaluation de l'efficacité de l'idarucizumab

La réversion peut être évaluée par la surveillance des effets anticoagulants du dabigatran grâce au suivi des concentrations plasmatiques du dabigatran et des facteurs de coagulation tels que le TT et le TCA. Ces tests sont rapides et facilement disponibles à l'hôpital.

Les concentrations plasmatiques du dabigatran peuvent être quantifiées à l'aide du test Hemoclot[®] (temps de thrombine calibré et dilué).

Ce test permet la mesure de l'activité anti-IIa et le dosage quantitatif des inhibiteurs directs de la thrombine, dont fait partie le dabigatran. Hemoclot[®] est réalisé par un laboratoire d'analyses, est une aide au dosage quantitatif du dabigatran, mais son utilisation doit rester réservée à des situations particulières et d'urgence, comme la suspicion d'un excès d'activité anticoagulante, la nécessité d'une intervention chirurgicale en urgence et/ou la présence de saignements.

Ce test Hemoclot[®] est fabriqué et commercialisé dans de nombreux pays (Canada, Europe) par le laboratoire Hyphen Biomed mais il n'est pas approuvé aux Etats Unis. Il est réalisable avec les machines habituelles et couramment utilisées dans les laboratoires. Aucune installation spécifique n'est requise. Le coffret est livré avec les réactifs spécifiques à utiliser lors du dosage.

4. Données précliniques

Les études précliniques⁴⁰ conduites chez les animaux ont confirmé la réversion immédiate et puissante de l'effet anticoagulant du dabigatran après l'administration d'idarucizumab.

Dans une étude *in vivo* simulant un surdosage possible : dabigatran a été administré par voie orale à des rats à raison de 30 mg/kg toutes les huit heures, suivi d'une injection d'idarucizumab 45 minutes après la dernière dose. Le temps de saignement a été mesuré à intervalles de deux heures maximum. La concentration plasmatique maximale de dabigatran était presque quatre fois supérieure aux concentrations obtenues lors de l'administration de dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour chez l'Homme ; cette expérience peut donc refléter les situations de surdosage. L'administration d'idarucizumab a inversé l'allongement du temps de saignement et du TT dilué observé avec le dabigatran seul en cinq minutes. Cet effet s'est maintenu sur la période de mesure de deux heures.

Dans un modèle⁴¹ avec hémorragie sévère menaçant le pronostic vital, dans lequel des porcs anesthésiés ont reçu du dabigatran à raison de 30 mg/kg deux fois par jour pendant trois jours, puis une perfusion constante de dabigatran pour atteindre des concentrations plasmatiques supra thérapeutiques avant d'être soumis à un traumatisme hépatique fermé standardisé, l'ajout *ex vivo* d'idarucizumab a complètement neutralisé le dabigatran et intégralement inversé ses effets anticoagulants, tel que mesuré par des tests de coagulation locaux et globaux et par thromboélastométrie.

Dans cette même étude, le complexe prothrombinique non activé (CCP) et activé (CCPa) ont également inversé la plupart des effets anticoagulants du dabigatran en augmentant la disponibilité du substrat pour la coagulation, mais ils n'ont eu aucun effet sur la liaison et la neutralisation du dabigatran. Le facteur VII activé recombinant n'a apporté aucun bénéfice significatif.⁴¹

C. Données cliniques

1. Etudes de phase I

a) Étude conduite chez des volontaires sains caucasiens

L'objectif était d'étudier la sécurité d'emploi, la tolérance et la pharmacocinétique de doses croissantes uniques d'idarucizumab (Partie I),³⁶ d'établir la posologie, et d'évaluer l'efficacité de l'idarucizumab en termes de réversion de l'activité anticoagulante du dabigatran³⁸ (Partie II).

Dans la Partie I, 110 volontaires sains ont reçu des doses croissantes uniques d'idarucizumab ou un placebo. Les schémas posologiques étaient les suivants : perfusion pendant 1 heure de 20 mg à 8 g en 10 paliers de dose et perfusion de cinq minutes de 1, 2 ou 4 g.

Dans la Partie II, 47 volontaires sains au total ont reçu un prétraitement par dabigatran à raison de 220 mg deux fois par jour puis une perfusion de cinq minutes de 1, 2 ou 4 g d'idarucizumab ou de placebo administrée environ deux heures après la dose de dabigatran le Jour 4, ou une perfusion de cinq minutes de 5 g d'idarucizumab deux heures après la dernière dose de dabigatran puis une perfusion de cinq minutes de 2,5 g d'idarucizumab une heure plus tard. Des échantillons destinés aux analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été prélevés le troisième jour d'administration du dabigatran seul, et au cours des trois jours suivant la perfusion d'idarucizumab.

L'administration de dabigatran a allongé les temps de coagulation mesurés par le TT dilué, l'ECT, le TCA et le TT. Après la fin de la perfusion d'idarucizumab, les temps de coagulation moyens étaient revenus aux valeurs initiales. Cet effet s'est maintenu pour les doses de 2 g et 4 g. Avec la dose de 1 g, la réversion a aussi été immédiate et complète, mais non persistante. La faible dose d'idarucizumab a été suffisante pour la liaison au dabigatran dans le plasma, mais pas suffisante pour couvrir l'intégralité du dabigatran redistribué depuis les tissus.

b) Étude conduite chez des volontaires sains au Japon de phase I

Une étude⁴² portant sur 80 hommes japonais sains a évalué la sécurité d'emploi, la tolérance et la pharmacocinétique de l'idarucizumab avec différentes durées de perfusion dans la Partie 1, et la Partie 2 a évalué la réversion de l'activité anticoagulante du dabigatran après la perfusion d'idarucizumab. **L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'idarucizumab chez les sujets japonais concordait avec les résultats observés chez les caucasiens.**

c) Étude conduite chez des volontaires sains selon l'âge et les personnes atteintes d'insuffisance rénale légère ou modérée de phase Ib⁴³

La sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de différentes doses intraveineuses d'idarucizumab, administrées proche de l'état d'équilibre du dabigatran, ont été évaluées chez 46 volontaires (volontaires sains des deux sexes, d'âge moyen et âgés, et personnes relativement en bonne santé atteintes d'insuffisance rénale légère ou modérée). Il s'agissait d'une étude croisée dans laquelle chaque sujet a reçu de l'idarucizumab ou un placebo puis, après une phase de sevrage thérapeutique, l'autre traitement le jour 4, après trois jours de dabigatran⁴².

L'action de l'idarucizumab chez l'homme et la femme d'âge moyen et âgés concordait avec celle observée dans l'étude portant sur des volontaires sains⁴². **L'administration de 5g d'idarucizumab a produit une réversion immédiate, complète et persistante de l'anticoagulation induite par le dabigatran chez les sujets âgés de 45 à 60 ans et ceux âgés de 65 à 80 ans.**

De manière similaire, l'administration de 5 g d'idarucizumab a produit une réversion immédiate, complète et persistante de l'anticoagulation induite par le dabigatran chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée³⁵.

2. Résultats étude pivot de phase III : RE-VERSE AD

a) Objectif de l'étude

L'étude RE-VERSE AD™ est une étude⁴⁴ de phase III permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab. C'est une étude multicentrique (173 centres), mondiale (39 pays), prospective, avec un seul bras à l'étude en ouvert et divisée en deux groupes de patients adultes et traité par Pradaxa®.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran chez des patients présentant une hémorragie non contrôlée ou menaçant le pronostic vital, et chez ceux nécessitant une intervention chirurgicale ou d'autres procédures invasives en urgence pour lesquelles une hémostase normale est souhaitable.

Les critères d'inclusion dans l'étude RE-VERSE AD™ étaient larges, et les patients étudiés sont donc représentatifs de la pratique clinique. En substance, cette étude est ouverte à tous, et n'exclut pas les patients extrêmement fragiles ayant un très mauvais pronostic vital au départ, comme les patients présentant un choc septique, une dissection aortique ou une Hémorragie Intracrânienne Cérébrale (HIC) sévère. L'idarucizumab a été administré à tous les patients dont l'état clinique exige, de l'avis d'un médecin, d'une réversion rapide de l'activité anticoagulante du dabigatran.

b) Méthodologie de l'étude

Deux groupes de patients traités par dabigatran, âgés de plus de 18 ans ont été inclus dans l'étude RE-VERSE AD⁴⁴ (figure 8):

Patients présentant une hémorragie non contrôlée (Groupe A) :

- Hémorragie apparente considérée par l'investigateur comme nécessitant un agent de réversion

Sont exclus :

- Les saignements mineurs (p. ex. épistaxis ou hématurie) pouvant être contrôlés par des traitements symptomatiques standards
- Les patients ne présentant pas de signe clinique de saignement

Patients nécessitant une intervention chirurgicale ou des procédures en urgence, mais non hémorragiques (Groupe B) :

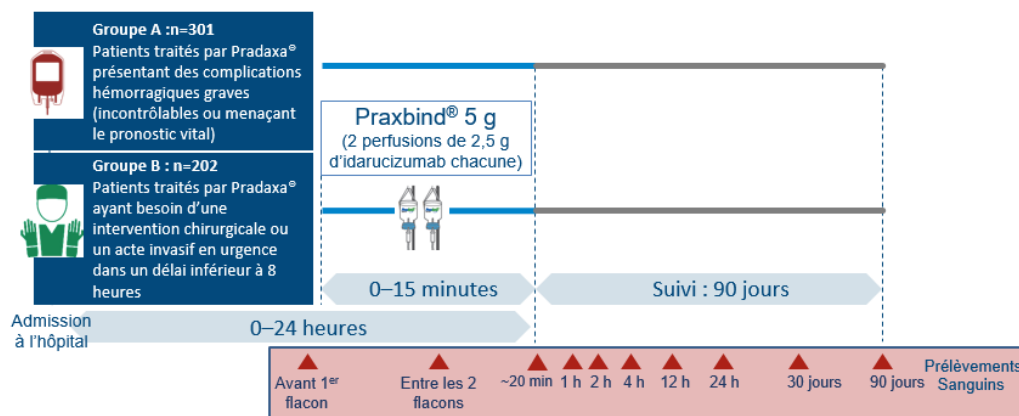
- Patients dont la pathologie nécessite une intervention chirurgicale ou une procédure

invasive en urgence (dans les 8 heures) pour laquelle une hémostase adéquate est requise.

Sont exclues :

- Les interventions chirurgicales ou procédures programmées, avec un faible risque d'hémorragie non contrôlée ou non contrôlable, ou pouvant être retardées d'au moins huit heures.

Figure 8 : Design de l'étude RE-VERSE AD



Il n'y avait pas de restriction quant à l'utilisation d'autres agents hémostatiques. L'idarucizumab pouvait être le premier ou le seul médicament administré, ou il pouvait être associé à un autre traitement, ou suivi d'une hémodialyse et/ou de l'administration de produits sanguins tels que Plasma Frais Congelé (PFC), CCP, CCPa ou rFVIIa. Cela permet une flexibilité maximale en fonction de la situation clinique et de la pratique locale.

Les larges critères d'inclusion et les critères d'exclusions restreints signifient que les patients étudiés dans cette étude sont très proches des patients recevant l'idarucizumab en pratique clinique.

Les patients ont été suivi jusqu'à 90 jours après l'administration de l'idarucizumab. Dans cette étude il n'y a pas de groupe contrôle car il n'y pas de traitement standard disponible pouvant se comparer à l'idarucizumab.

De plus, d'après les importantes données disponibles dans les études chez les volontaires, il semble assez évident qu'il n'y a pas de rationnel à faire une étude de phase III randomisée *versus* placebo.

c) Critères d'évaluation

Le critère primaire de l'étude était le pourcentage maximum de réversion de l'effet anticoagulant de dabigatran, évaluée sur la base du TT dilué ou de l'ECT, déterminé à tout moment à partir de la fin de la première perfusion d'idarucizumab, jusqu'à 4 heures après l'administration de la deuxième perfusion. Tous les tests de coagulation ont été réalisés dans un laboratoire central⁴⁴.

Les critères secondaires étaient l'évaluation du temps de thrombine, de l'aPTT (activated partial thromboplastin time) ou TCA en France, de la concentration plasmatique totale et non liée du dabigatran, de la proportion de patients une normalisation complète du TTd ou de l'ECT dans les quatre premières heures et la réduction des concentrations de dabigatran non lié.

Le critère primaire n'est pas un critère clinique. Après les discussions menées auprès des autorités de santé (FDA et EMA), ce critère primaire a été déterminé comme le plus approprié.

Les échantillons sanguins ont été prélevés au début de l'étude, après la première injection d'idarucizumab, puis entre dix et trente minutes et ensuite à 1 h, 2 h, 4 h, 12 et 24 h après la deuxième injection.



Une réversion complète était définie comme une diminution du TTd ou de l'ECT aux valeurs normales. Une deuxième dose de 5 g d'idarucizumab était autorisée si l'on observait une réapparition d'un saignement, s'il y avait une évidence d'un effet anticoagulant résiduel de Pradaxa[®] ou si une deuxième intervention chirurgicale était nécessaire avec des temps de coagulation allongés.

d) Données démographiques

Les 503 patients ont reçu une dose de 5 g d'idarucizumab par voie intraveineuse, soit en bolus deux injections consécutives soit en perfusion rapide de 2,5 g en moins de quinze minutes (tableau 7).

Entre juin 2014 et juillet 2016, 503 patients (301 dans le groupe A et 202 dans le groupe B) ont été inclus dans 39 pays⁴⁴.

Tableau 7 : Récapitulatif des principales caractéristiques dans les deux groupes



| Caractéristiques |  Groupe A |  Groupe B | Total N = 503 |
|---|---|---|------------------|
| | n = 301 | n = 202 | |
| Indication de Pradaxa [®] : prévention de l'AVC dans la FA, n (%) | 288 (95,7%) | 190 (94,1%) | 478 (95%) |
| Pradaxa 150 mg X2/j | 94 (31,2%) | 57 (28,2%) | 151 (30,0%) |
| Pradaxa 110 mg X2/j | 185 (61,5%) | 126 (62,4%) | 311 (61,8%) |
| Age médian (min-max), années | 79 (24-96) | 77 (21-96) | 78 (21-96) |
| CICr médiane (min-max), mL/min* | 50,8 (6,1-216,9) | 56 (7,9-198,7) | 52 (6,1-216,9) |
| Temps médian de la dernière prise de Pradaxa [®] rapporté par le patient, heures | 14,6 | 18 | 15,6 |
| Temps de thrombine diluée élevé à l'inclusion, n (%) | 244 (81,1%) | 152 (75,2%) | 396 (78,7%) |
| Temps d'écarine élevé à l'inclusion, n (%) | 276 (91,7%) | 185 (91,6%) | 461 (91,7%) |

Plus de 95% des patients étaient traités par Pradaxa[®] en prévention des AVC et ES dans le cadre d'une FANV.

Dans le groupe A, les trois sites principaux des hémorragies étaient: gastro-intestinale, HIC et traumatisme (tableau 8).

Et dans le groupe B, il s'agissait : de chirurgies ou infections abdominales, de fractures (hanche, fémur...) et de chirurgies pour causes cardiovasculaires (implant de pacemaker, ...)

Tableau 8 : Indications à l'utilisation de l'idarucizumab

| |  Groupe A |  Groupe B |
|---|---|---|
| Type d'hémorragie, n (%)** | | |
| - Intracrânienne* | 98 (32,6%) | - |
| - Post-traumatique | 78 (25,9%) | - |
| - Gastro-intestinale | 137 (45,5%) | - |
| - Autre | 52 (17,3%) | - |
| Cause d'intervention/procédure en urgence, n(%) | | |
| ▪ Abdominale (hernie, péritonite) | | 49 (24,3%) |
| ▪ Osseuse (fracture : hanche, fémur) | | 41 (20,3%) |
| ▪ Cardiovasculaire (implantation d'un pacemaker, rupture d'anévrisme) | | 37 (18,3%) |
| ▪ Autres | | 75 (37,1%) |

* Les HIC se répartissaient en hémorragies sous-durales (n=39), sous-arachnoïdiennes (n=26) et intracérébrales (n=53)

** les patients pouvaient présenter plus d'un type d'hémorragie

e) Résultats biologiques

A l'inclusion, quasiment tous les patients (91%) avaient un test de coagulation allongé. **Quatre heures après l'administration d'idarucizumab, le pourcentage médian maximum était de 100% (IC_{95%}= 100-100) évalué par le TTd (figure 9) ou l'ECT. La réversion était rapide et indépendante de l'âge, du sexe, de la fonction rénale et de la concentration en dabigatran à la baseline.**

La réversion était basée sur l'activité partielle du temps de thromboplastine et sur le temps de thrombine.

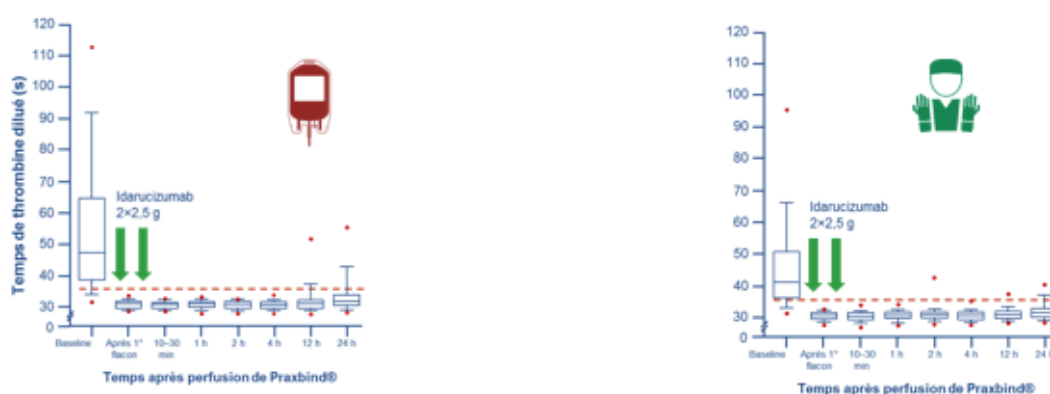
Dans cette étude, le temps de thromboplastine activé à la baseline était prolongé chez 373 des 503 patients.

Les concentrations de dabigatran non lié étaient corrélées aux résultats des tests de coagulation.

La concentration médiane à l'inclusion était de 110 ng/ml dans le groupe A et 73,6 ng/ml dans le groupe B. Après administration d'idarucizumab, la concentration était de 20 ng/ml ou moins chez tous les patients excepté pour trois d'entre eux.

Les concentrations de dabigatran non lié étaient au dessous de 20 ng/ml à 24 heures chez la majorité des patients. Cependant, une réapparition de concentrations au-dessus de 20 ng/ml a été observée chez 114 patients, soit quasiment un quart des patients. Cette élévation était associée à des saignements récurrents ou continus chez dix patients du groupe A (aucun dans le groupe B). Chez ces dix patients en question, trois ont reçu une deuxième dose d'idarucizumab⁴⁴.

Figure 9 : Résultats TTd après perfusion d'idarucizumab



Seulement neuf patients ont reçus plus de 5 g soit à cause d'un saignement, soit à cause d'une seconde chirurgie urgente, soit les deux (un patient a reçu une seconde dose par erreur).

Tableau 9 : Descriptions des neuf cas de ré-administration d'une 2^{ème} dose

| N° de patient | Age | Sexe | Dosage de Pradaxa en mg (2x/j) | Site du saignement ou chirurgie | Concentration de Pradaxa valeur de base (ng/mL) | ClCr (mL/min) | Temps entre les 2 doses | Raison 2 ^{ème} dose |
|-----------------|-----|-------|--------------------------------|---------------------------------|---|---------------|---|---|
| Groupe A | | | | | | | | |
| 1 | 60 | Homme | 110 | Saignement GI | 955 | 25.7 | 48h | Saignement récurrent |
| 2 | 79 | Homme | 110 | Saignement GI | 325 | 43.4 | 36h | Saignement récurrent |
| 3 | 76 | Homme | 110 | Hématurie | 1 360 | 15.2 | 24h | Saignement récurrent |
| 4 | 73 | Homme | 110 | Saignement GI | 329 | 29 | 24h | Saignement récurrent |
| Groupe B | | | | | | | | |
| 5 | 85 | Femme | 75 | Occlusion intestinale | 51 | 31.2 | 5 j | Nouvelle intervention |
| 6 | 73 | Femme | 150 | Gros intestin ischémié | 1 630 | 34.0 | 12h | Saignement post opératoire |
| 7 | 82 | Femme | 110 | Pose de cathéter pour dialyse | 271 | 8.0 | 6 j | Saignement post opératoire |
| 8 | 70 | Homme | 110 | Pose de cathéter pour dialyse | 240 | 18.6 | 3 j (2 ^{ème} dose) et 8 j (3 ^{ème} dose) | Saignement post opératoire et Nouvelle intervention |

f) Résultats cliniques

L'investigateur a évalué le délai d'arrêt des saignements depuis la première perfusion d'idarucizumab jusqu'à 24 heures après la fin de la deuxième perfusion.

Pour plus de deux tiers des patients du groupe A, l'arrêt du saignement a été confirmé dans les 24 heures (déterminé par imagerie médicale). Parmi ces patients, le temps médian d'hémostase après administration d'idarucizumab, était de 2,5 heures (CI_{95%} = 2,2-3,9)⁴⁴.

Pour le tiers restant, le temps d'arrêt du saignement n'a pas pu être évalué (98 patients présentant une HIC et 69 pour les saignements des autres sites) car les saignements sont parfois invisibles (diagnostic par imagerie) ou lorsqu'un saignement est en cours, les temps sont subjectifs.

Idarucizumab reverse l'action anticoagulante du dabigatran et ne traite pas la cause de l'hémorragie.

Pour 93,4% des patients du groupe B qui ont subi une intervention, l'hémostase était normale avec un temps médian de 1,6 heures entre l'administration du premier flacon d'idarucizumab et le début de la procédure. Une hémostase normale pendant l'intervention a été retrouvée chez 93,4% des patients.

De nombreux patients ont reçu une transfusion sanguine, des agents pro-hémostatiques, des facteurs de coagulation ou un remplissage vasculaire (tableau 10).

Tableau 10 : Traitements hémostatiques utilisés lors de l'étude

| | Groupe A (N=301) | Groupe B (N=202) | Total (N= 503) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| <i>Sang total et composants</i> | 185 (61,5) | 53 (26,2) | 238 (47,3) |
| Sang total | 9 (3,0) | 3 (1,5) | 12 (2,4) |
| Plasma frais | 58 (19,3) | 24 (11,9) | 82 (16,3) |
| Crioprécipité | 7 (2,3) | 4 (2,0) | 11 (2,2) |
| Culot globulaire | 165 (54,8) | 41 (20,3) | 206 (41,0) |
| Plaquettes | 28 (9,3) | 9 (4,5) | 37 (7,4) |
| <i>Plasma dérivé</i> | 20 (6,6) | 8 (4,0) | 28 (5,6) |
| Contré complexe prothrombinique fac 3 | 3 (1,0) | 2 (1,0) | 5 (1,0) |
| Contré complexe prothrombinique fac 4 | 10 (3,3) | 1 (0,5) | 11 (2,2) |
| Facteur recombinant VIIa | 3 (1,0) | 1 (0,5) | 4 (0,8) |
| Concentré complexe prothrombinique activé | 5 (1,7) | 4 (2,0) | 1 (1,8) |

(1) Données cliniques – Sécurité

A ce jour, aucun problème particulier de sécurité n'a été identifié.

Le nombre de décès dans les 5 jours post-idarucizumab était de 6,3% dans le groupe A et 7,9% dans le groupe B.

Au 30^{ème} jour, le taux de mortalité était de 12,6% dans le groupe B et 13,5% dans le groupe A : 16,4% chez les patients ayant présenté une HIC, 11,1% chez les patients avec une hémorragie gastro-intestinale et 12,7% pour ceux avec une hémorragie sur un autre site.

A 90 jours, le taux était respectivement de 18,8% et 18,9% (estimation par la méthode de Kaplan-Meier)⁴⁴.

➤ Événements thrombotiques

A 30 jours, un événement thrombotique est survenu chez 24 des 503 patients (14 dans le groupe A et 10 dans le groupe B) et chez 34 patients à 90 jours (19 dans le groupe A et 15 dans le groupe B).

72 heures après l'administration d'idarucizumab (incluant les doses prophylactiques ou thérapeutiques d'anticoagulant et d'antiagrégant plaquettaire), un traitement antithrombotique a été réintroduit chez 69 (22,9%) patients du groupe A dont 10% ont repris Pradaxa® et 135 (66,8%) des patients du groupe B dont un quart ont repris Pradaxa®.

Durant les 90 jours de suivi, un traitement antithrombotique a été réintroduit dans 72,8% des cas dans le groupe A et 90,1% dans le groupe B dans une moyenne respectivement de 13 jours et 3,5 jours après l'administration d'idarucizumab⁴⁴.

Il est à noter que tous les patients (six) qui ont eu un événement thrombotique dans les 72h après l'administration d'idarucizumab, n'avaient pas repris de traitement anticoagulant.

En l'absence d'un groupe témoin, il est difficile de distinguer de tels événements des événements procoagulants qui pourraient être une conséquence directe de la stimulation de la cascade de la coagulation par l'agent d'inversion. L'absence de proximité temporelle entre le traitement et l'événement, et le fait que seul un tiers (8/24) des patients présentant des événements thrombotiques était anticoagulé au moment de l'événement, rend les effets procoagulants très improbables.

De plus, dans deux études faites chez le volontaire sain, idarucizumab n'a pas montré d'effet sur la génération de thrombine endogène. Les marqueurs additionnels de thrombose et les D-dimères n'ont pas été différents entre idarucizumab et le placebo.

➤ Immunogénicité/hypersensibilité⁴⁴

Des anticorps anti-idarucizumab ont été détectés chez 28 patients dont 19 testés positifs aux anticorps préexistants qui étaient en réaction-croisées avec l'idarucizumab avant son administration et 9 ont eu des anticorps qui se sont développés pendant le traitement.

Trois événements d'hypersensibilité potentiels, chacun survenu dans les 5 jours après l'administration d'idarucizumab, ont été signalés par investigateur comme étant liés à l'idarucizumab.

➤ Autres critères de sécurité⁴⁴

Des événements indésirables graves sont survenus dans les 5 jours après l'administration d'idarucizumab chez 117 patients (23,3%): 66 dans le groupe A (21,9%) et 51 dans le groupe B (25,2%).

La plupart des événements semblaient être associés à la pathologie ayant entraîné l'administration d'idarucizumab.

Dans le groupe A, l'événement le plus fréquent était le délire (survenu chez 2,3% des patients). Dans le groupe B, les événements les plus fréquents étaient l'arrêt cardiaque et le choc septique (survenus chez 3,5% et 3,0% des patients, respectivement).

L'étude REVERSE AD est une étude mondiale, regardons ensemble les données d'efficacité en France.

3. Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative en France

L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est une procédure française permettant à une certaine catégorie de patients d'utiliser un médicament qui n'a pas encore été mis sur le marché.

Dans le cas de Praxbind[®], cette ATU a permis à certains patients de bénéficier de l'agent de réversion en cas d'hémorragie grave ou de chirurgie urgente ne pouvant pas être différée.

a) Le protocole d'utilisation thérapeutique et recueil d'informations

Dans le cadre de l'ATU de cohorte⁴⁵, idarucizumab 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion, l'agent de réversion spécifique du dabigatran, est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa[®] (dabigatran etexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :

➤ Urgence chirurgicale ou procédures urgentes ne pouvant pas être différée(s) de plus de 8 heures telle(s) que :

- Neurochirurgie (incluant les hématomes intracérébraux, sous duraux aigus ou chroniques et extraduraux, chirurgie intraoculaire) ;
- Chirurgie dans un contexte de sepsis ;
- Chirurgie cardiaque ;
- Chirurgie orthopédique à haut risque hémorragique ;
- Chirurgie digestive à haut risque hémorragique (ex : rupture splénique, rupture hépatique) ;
- Chirurgie vasculaire de localisation cervicale, thoracique, abdominale ou pelvienne ;
- Polytraumatisme.

➤ Saignements menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe tels que :

- Choc hémorragique ;
- Complication hémorragique de localisation neurologique au cours d'une navigation endovasculaire ou de geste interventionnel neuroradiologique ;
- Hémorragie majeure non accessible à un geste hémostatique ;
- Hémorragie intracrânienne et hémorragie intraspinale ;
- Hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire.

Dans le cadre de l'ATU, l'idarucizumab 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion était réservé à l'usage hospitalier.

Seuls les établissements hospitaliers de santé publics ou privés ayant mis en place une organisation concertée entre la pharmacie à usage intérieur, les services des urgences, de réanimation, de neuro-vasculaire, et de chirurgie de façon à assurer le bon usage de cet antidote et sa traçabilité, pouvaient détenir un stock de ce produit et l'utiliser.

b) Modalités de prescription et de délivrance

Lorsqu'un prescripteur souhaitait instaurer un traitement pour un patient donné, il devait prendre connaissance du Protocole d'Utilisation Temporaire (PUT), vérifier l'indication de l'ATU de cohorte, vérifier l'absence de contre-indication, compléter la fiche de demande.

Après avoir obtenu l'accord préalable d'accès au traitement, la pharmacie à usage intérieur dispense le produit puis le médecin⁴⁵ :

- remet au patient ou à son représentant légal la note d'information destinée au patient accompagnée du formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament et de la notice d'information;
- explique le traitement au patient, ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier du patient ;
- initie le traitement par idarucizumab, tel que décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ;
- informe le médecin traitant du patient.

c) Les résultats

La période d'inclusion de cette ATUc couvrait du 27 novembre 2015 au 21 février 2016. Le premier patient a été inclus le 05 décembre 2015 et le dernier patient le 21 février 2016⁴⁶.

Au total, il y a eu 273 demandes d'utilisation compassionnelle.

21 patients ont été inclus dans cette ATUc et 19 ont reçu le traitement (deux patients n'ont pas reçu le traitement (un patient parce que le médecin a finalement décidé de ne pas administrer l'idarucizumab et un patient qui est décédé avant l'administration du traitement)).

Sept patients ont été inclus pour une chirurgie urgente (chirurgie cardiaque, fracture ouverte de la cheville, cholécystectomie avec un contexte de septicémie...), huit pour une hémorragie menaçant le pronostic vital (hémorragie gastro-intestinale, hémorragie intracrânienne, ...), six patients ont été inclus pour les deux indications (endoscopie pour un hémothorax, une tamponnade pour drainage péricardique, ...).

13 patients étaient traités par Pradaxa[®] 110 mg deux fois par jour, quatre par 150 mg deux fois par jour, un seul par 75 mg deux fois par jour et trois par un dosage non connu.

Le délai moyen entre l'administration du traitement et le début de la chirurgie était de 1,17 heures.

Les 19 patients ont reçu une seule dose d'idarucizumab (deux flacons de 2,5 g/50 mL), avec un délai moyen entre les deux flacons de cinq minutes.

La moitié des patients ont également été traités avec des facteurs de coagulation comme le CCP.

Différents tests de coagulation ont été utilisés (TP= Temps de Prothrombine et TCA). Un test spécifique pour connaître l'activité anticoagulante anti IIa a été réalisé chez six patients.

Pour quatorze patients les données complètes suivantes ont été observées:

- neuf patients ont eu une normalisation complète et rapide des tests de coagulation ;
- quatre patients ont eu une normalisation partielle des tests de coagulation. Chez deux d'entre eux, les mesures ont été faites 9 et 24 heures après l'administration de l'idarucizumab (donc probable activité résiduelle de dabigatran) ;
- pour un patient les paramètres n'ont pas changé.

D'un point de vue sécurité, seulement un cas grave a été rapporté (un épisode d'hémothorax) et un cas non grave de diarrhée (apparue 3 à 4 semaines après l'administration de l'idarucizumab)⁴⁶.

Idarucizumab ayant donné de très bons résultats sur la réversion rapide des patients nécessitant des procédures en urgences, nous allons à présent nous intéresser à son utilisation en cas de thrombolyse lors d'un AVC ischémique.

III. Utilisation de l'idarucizumab en cas de thrombolyse lors d'un AVC ischémique chez les patients traités par Pradaxa®

La Commission de la Transparence (CT) de la HAS⁴⁷ a réévalué Praxbind® en juin 2018 à la lumière des résultats finaux de l'étude REVERSE- AD et son ATU de cohorte.

Praxbind® est un traitement de première intention dans son indication.

Le service médical rendu par Praxbind® est considéré comme important dans l'indication de l'AMM, avec une ASMR désormais de niveau IV (Amélioration du Service Médical Rendu mineure) « dans les situations où il n'existe pas d'alternative thérapeutique : les exemples donnés sont la réalisation en urgence de certains actes invasifs comme la thrombolyse intraveineuse, les anesthésies périmédullaires ou bloc nerveux profond, ou encore la ponction lombaire.

L'ASMR reste de niveau « V » (pas d'Amélioration du Service Médical Rendu) dans les autres situations : « autres gestes invasifs urgents et saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital ».

La commission précise qu'il n'existe actuellement pas d'autre agent disposant d'une AMM et neutralisant spécifiquement l'effet anticoagulant du dabigatran.

Les CCP sont considérés comme des alternatives de Praxbind® en cas d'indisponibilité de celui-ci, sauf pour la réalisation de certains gestes invasifs à risque hémorragique très élevé (anesthésies périmédullaires ou bloc nerveux profond, ponction lombaire, thrombolyse intraveineuse) où leur utilisation n'est pas recommandée.

Selon la CT « ces complexes prothrombiniques activés ou non sont utilisés hors AMM ».

L'utilisation de l'idarucizumab avant de thromboliser les patients traités par dabigatran et présentant un AVC ischémique, n'a pas été prospectivement évaluée dans les essais cliniques.

Cependant, après évaluation de la situation par le médecin en charge du patient, l'idarucizumab peut être utilisé pour reverser l'effet de l'anticoagulant avant l'administration d'un traitement thrombolytique lors d'un AVC ischémique car considérée comme une procédure urgente et entrant dans l'AMM.

L'utilisation d'un agent fibrinolytique dans la lyse du thrombus ne peut être considérée que chez les patients qui présentent un TT dilué, un ECT ou un TCA n'excédant pas la valeur supérieure de la normale selon l'intervalle de référence local.

Le RCP de l'altéplase³³ (agent fibrinolytique utilisé dans l'AVC ischémique), précise **que l'utilisation d'altéplase peut être envisagée lorsque la dose ou le délai depuis la dernière prise de traitement anticoagulant rend peu probable un effet résiduel, et que ceci est confirmé par un ou des test(s) approprié(s) de l'activité anticoagulante pour le(s) produit(s) concerné(s) ne montrant pas d'activité cliniquement significative sur le système de la coagulation** (par exemple INR \leq 1,3 pour les AVK, ou si le ou les autre(s) test(s) approprié(s) pour les autres anticoagulants oraux ne dépassent pas la limite supérieur de la normale).

L'altéplase est contre-indiqué dans tous les cas associés à un risque hémorragique élevé comme un traitement concomitant par des anticoagulants oraux à dose efficace (par exemple warfarine), d'où cette importance d'antagoniser rapidement l'effet de Pradaxa[®] pour pouvoir administrer un traitement thrombolytique.

En l'absence d'essais cliniques, l'analyse des données expérimentales chez l'animal, des données des registres et observations de cas, peuvent être utiles.

Une étude réalisée sur la souris et l'AVC montre que l'association rt-Pa et warfarine augmente le risque de transformation hémorragique alors que l'association rt-PA / dabigatran, à une dose supposée équivalente à celle utilisée en pratique, n'a pas augmenté le risque d'hémorragie.

Des expériences menées avec l'apixaban (AOD anti Xa) ont montré que le risque de transformation hémorragique était plus faible avec les AOD qu'avec les AVK après thrombolyse.

Il semble clair qu'au-delà d'un certain seuil, les AVK augmentent le risque de transformation hémorragique après thrombolyse. Une relation dose-effet similaire est probable avec les AOD.

A. Données pré cliniques

Dans une étude⁴⁸ portant sur l'effet du dabigatran et sa réversion avec l'idarucizumab sur la thrombolyse de caillots induite par le rt-PA dans le plasma humain in vitro, les caillots ajoutés au plasma contenant uniquement du dabigatran ou de l'idarucizumab, n'ont subi aucune lyse. L'ajout de dabigatran ou d'idarucizumab seul n'a pas eu d'incidence significative sur la lyse en présence de rt-PA. L'ajout de dabigatran (à t = 0) suivi d'idarucizumab (à t = 60 minutes) au plasma a entraîné une thrombolyse induite par le rt-PA similaire, comparativement à une

incubation avec le rt-PA seul. Ces données renforcent la spécificité de l'idarucizumab pour le dabigatran uniquement et son absence de liaison à d'autres substrats.

B. Données cliniques

L'étude RE-VERSE AD⁴⁴ de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab **n'a pas exclu les patients qui avaient besoin d'une thrombolyse ou victimes d'un AVC ischémique.**

Dans cette étude, un patient a reçu idarucizumab avant la thrombolyse par voie intraveineuse pour le traitement d'un AVC.

Il s'agit d'une femme de 76 ans traitée par Pradaxa[®] 110mg deux par jour dans la prévention d'une FANV qui a présenté une hémiparésie aiguë gauche et une dysarthrie. Les symptômes ont commencé 35 minutes avant l'admission à l'hôpital et le score NIHSS était de 11. Au scanner avec angiographie, l'hémorragie intracérébrale a été exclue ainsi qu'une occlusion artérielle cérébrale majeure. Une heure après le début des symptômes, son score NIHSS était de 8 et elle avait tous les critères pour recevoir une thrombolyse IV. La seule contre indication était la prise de dabigatran neuf heures auparavant. **Pour éviter une perte de chance pour cette patiente et permettre le bénéfice d'une thrombolyse, elle a été incluse dans l'étude RE-VERSE AD et a reçu de l'idarucizumab 5 g par voie IV.**

Puis immédiatement après cette administration, les neurologues ont pu lui administrer du rt-PA 2 heures et 50 minutes après le début de symptômes (prise en charge de l'AVC qui permet une meilleure récupération cérébrale et une moindre incapacité). Le TT avant administration d'idarucizumab était élevé à 72, 2 secondes puis après réversion, il était normal (20 secondes).

La patiente a par la suite été transférée dans une unité neurovasculaire spécifique pour suivi. Son score NIHSS s'est amélioré à 4 deux heures après la thrombolyse et à 3, 24 heures après et à 1 sept jours plus tard. Un seul déficit a persisté chez cette patiente, une légère paresthésie de la jambe gauche. L'image cérébrale faite 24 heures après montre qu'il n'y a pas eu d'hémorragie intracérébrale et que l'infarctus de l'hémisphère droit dans la région postérieure de l'artère cérébrale était considérablement plus petit qu'à l'arrivée de la patiente.

C. Données en vie réelle

1. Les données des différents registres disponibles

a) *Registre rétrospective allemand de Kermer (2020)*

Il s'agit d'une revue rétrospective⁴⁹ **des 120 cas de patients allemands traités par Pradaxa® ayant eu une réversion par Praxbind® dans 31 centres allemands de janvier 2016 à août 2018. 80 patients ont présenté un Accident Vasculaire Cérébral (AVC ischémique) et 40 patients, une hémorragie intracrânienne. Sans idarucizumab, aucun de ces patients n'aurait été éligible au traitement thrombolytique.**

Chez les patients présentant un AVC ischémique, 32 étaient traités par dabigatran 150 mg et 48 par 110 mg deux fois par jour. Parmi ce 80 patients, 71 prenaient dabigatran pour une FANV. L'âge moyen était de 75, 9 ans avec une majorité de patients avec une CICr au-dessus de 50 ml/min. 64% des patients étaient des hommes.

Lors de l'admission, le TCA était normal dans 48,1% des cas (37 patients sur 77) et le TT initial était disponible chez 35 des 80 patients avec un allongement du temps au-dessus de 35 secondes dans 91,4% des cas.

Chez les patients ayant reçu le rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) après l'administration de l'idarucizumab, **un bénéfice de la thrombolyse IntraVeineuse (IV) a été observé dans 78,1% des cas avec une amélioration de la médiane de sept points du score NIHSS sans complications hémorragiques observées ni d'évènements thrombotiques.**

Une anticoagulation a été réintroduit entre 24 heures et dix jours après l'ischémie. Au total, 65% des patients (52 sur 80) ont repris un AOD (dabigatran n=39, apixaban n=11, edoxaban n=1, rivaroxaban n=1) et trois patients un AVK.

Idarucizumab semble réduire le risque d'hématome, améliorer les résultats et réduire les cas de mortalité dus aux hémorragies intracrânienne et/ou cérébrales et devrait être administré à tous les patients traités par Pradaxa® et présentant un saignement intracrânien.

Le traitement par un AOD réduit considérablement le risque d'AVC chez les patients présentant une FA, mais ne l'élimine pas. La survenue d'un AVC ischémique chez les patients

sous AOD pourrait s'expliquer par une mauvaise observance, une hypertension non contrôlée, une athérosclérose ou une tumeur maligne non diagnostiquée.

L'utilisation de l'idarucizumab permet désormais aux neurologues de neutraliser l'effet du dabigatran, puis d'initier immédiatement un traitement thrombotique chez les patients se présentant dans les 4,5 heures suivant l'apparition des premiers signes de l'AVC.

Selon les auteurs, cette série de cas représente la plus grande étude en vie réelle réalisée sur l'administration d'idarucizumab chez des patients ayant présentés un AVC ischémique.

Dans cette situation et après la réversion de l'activité du dabigatran par idarucizumab, l'administration du rt-PA est réalisable, gérable en urgence et présente une bonne sécurité d'emploi.

L'idarucizumab apparaît comme une nouvelle option thérapeutique dans la pratique clinique quotidienne pour les patients traités par dabigatran et présentant un AVC ischémique.

b) Registre rétrospectif allemand de Diener

Le registre de Diener *et al.* est un registre rétrospectif⁵⁰ qui a collecté toutes les données des services allemands de neurologie et de neurochirurgie qui ont utilisé l'idarucizumab pour neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran entre janvier 2016 et Mars 2017. Chez les patients qui présentaient un AVC ischémique, les auteurs ont collecté les informations sur le statut neurologique du patient via le score NIHSS et fonctionnel via le score Rankin modifié. Ces scores ont été calculés à l'admission du patient et à la sortie de l'hôpital. D'autres données ont également été collectées comme les saignements, les complications thrombotiques et l'évolution clinique.

Sur 30 patients recevant de l'idarucizumab pour un AVC ischémique, 29 ont été trombolysés dans la période des 4 h 30 après l'apparition des symptômes comme ce qui est requis dans l'AMM de l'altéplase.

Tous les patients recevaient Pradaxa® pour la prévention des AVC liés à une FA: 22 étaient traités par dabigatran 110 mg deux fois par jour. A l'admission, le TCA était normal chez 26,6% des patients et le TT était prolongé chez 92% des patients chez qui les données étaient disponibles. Chez tous les patients recevant l'idarucizumab puis thrombolysés à l'aide du rt-PA, leurs paramètres de coagulation étaient normalisés (chez ceux dont on avait les données disponibles).

Tous les patients ont reçu de l'idarucizumab et pour deux d'entre eux une thrombectomie a été également réalisée.

La majorité des patients bénéficiant de la thrombolyse IV ont eu une amélioration médiane de 5 points du score NIHSS (passage de 7 à 2)⁵⁰.

Aucune complication HIC ne s'est produite. Un patient est décédé d'une embolie pulmonaire bilatérale cinq jours après l'administration de l'idarucizumab, du rt-PA et d'une thrombectomie endovasculaire (probablement lié au fait qu'aucun traitement anticoagulant n'a été réintroduit chez ce patient).

Cette série de cas illustre la thrombolyse avec le rt-PA après réversion du dabigatran comme étant faisable, facilement gérable aux service des urgences ou en unité neurovasculaire. Cette utilisation est efficace et apparait bien tolérée.

2. Observations de cas

a) *Observation de cas de Schaefer*

Schaefer *et al*⁵¹ rapporte l'utilisation de l'idarucizumab avant une thrombolyse IV chez une femme âgée de 67 ans qui a présenté une hémiparésie du côté gauche du corps. Le début des symptômes a commencé 90 minutes avant l'admission. Les symptômes étaient sévères avec un score NIHSS à 10. Le scanner cérébral n'a pas montré d'HIC ni de signe précoce d'AVC ischémique. Cependant, le scanner après perfusion montre un tissu à risque d'hypoperfusion et l'angiographie révèle une occlusion dans la branche M3 de l'artère cérébrale moyenne. La patiente n'avait pas de critère d'exclusion à la thrombolyse IV à part un traitement anticoagulant par dabigatran 150 mg deux fois par jour dans la prévention des AVC et embolie systémique en cas de FANV. La dernière prise de dabigatran datait de 4 heures avant l'administration. Les analyses biologiques montrent une activité anticoagulante du dabigatran avec un TT de 130 secondes. Idarucizumab 5 g a été administré puis cinq minutes plus tard une thrombolyse IV par altéplase a été initiée. Aucun signe d'hémorragie n'a été observé. Bien que l'hémiparésie a persisté, une rééducation physique a permis d'améliorer les déficits moteurs.

b) Observation de cas de Turine

Turine *et al*⁵² rapporte l'utilisation de l'idarucizumab avant une thrombolyse IV chez une femme de 85 ans présentant un AVC ischémique. Les symptômes ont débuté 4 heures avant l'admission et la patiente avait un score NIHSS de 17. Les examens neurologiques montrent une somnolence, une parésie droite du visage, du bras et de la jambe, une sévère aphasie ...

Le scanner cérébral exclut une HIC et montre un AVC ischémique dans la zone gauche frontale. Elle était traitée par dabigatran 110mg deux fois par jour et la dernière prise était 4 heures avant la prise en charge, ce qui correspond au début de symptômes. La patiente avait oublié de prendre la prise précédente la veille au soir. Comme l'heure de la dernière prise de dabigatran était connue, les médecins ont préféré ne pas attendre les résultats des tests de coagulation et d'administrer immédiatement à l'admission à l'hôpital, 5 g d'idarucizumab par voie IV. Cinq minutes plus tard, les échantillons sanguins sont réalisés pour évaluer la coagulation puis une thrombolyse IV par rt-PA a été initiée (en tout 15 minutes après l'administration d'idarucizumab et légèrement en dehors de la fenêtre thérapeutique de 4h30). A l'admission, le TT était de 112 secondes et après administration idarucizumab, les tests de coagulation étaient complètement normalisés. Le scanner cérébral à 24 h exclut toute transformation hémorragique mais démontre néanmoins une lésion ischémique. Dabigatran a été réinstauré à la dose de 110mg deux fois par jour. Sept jours après l'AVC, l'évolution clinique est excellente avec un score NIHSS à 0⁵².

c) Observation de cas de Vosko

Vosko *et al*⁵³ a rapporté une série de trois cas.

✓ Le premier est un homme de 78 ans qui a présenté une aphasie, une difficulté à marcher et une hémiparésie droite. L'IRM révèle des récents début d'ischémie et la présence de micro-saignements. Le patient recevait dabigatran 110 mg deux fois par jour pour une FANV, avec une dernière prise le matin même de l'admission. Les tests biologiques montrent un TT dilué à 134 ng/mL, la décision est donc prise d'administrer 5 g d'idarucizumab. Puis une thrombolyse par rt-PA a été réalisée 20 minutes plus tard sans complications. Approximativement 30 minutes après administration idarucizumab, le TT dilué était en dessous de 32 ng/mL et sous le seuil de détection après trois jours. Le patient est rétabli de son AVC et a repris une vie active.

✓ Pour le second cas⁵³, il s'agit d'un homme de 84 ans une héli-paresthésie droite et Une aphasie. Les premiers symptômes sont apparus trois heures avant l'admission et le patient avait un score NIHSS à 9 et un score de Rankin modifié mRS à 5. Le scanner cérébral était normal avec diagnostic d'un AVC ischémique. Le patient recevait dabigatran 110mg deux fois par jour pour une FANV, avec une dernière prise également le matin même de l'admission.

Il avait une concentration plasmatique relativement peu élevée de 79 ng/ml et un TT à 129 secondes. Cinq grammes d'idarucizumab ont été administrés puis, après un prélèvement sanguin, une thrombolyse par rt-PA a été initiée (délai de 20 minutes après l'agent de réversion et 3 h 30 après la dernière prise du dabigatran). La thrombolyse a été un succès avec une reprise du traitement par le dabigatran au Jour 2 pour éviter les événements thromboemboliques.

✓ Le dernier cas⁵³ est celui d'un homme de 68 ans qui a présenté une soudaine perturbation visuelle, des vertiges et un léger mal de tête. L'examen neurologique montre une hémianopsie droite. Le patient recevait également dabigatran 110 mg deux fois par jour pour une FANV. Il avait un TT dilué à 34ng/ml. Il a reçu 5 g d'idarucizumab suivi d'une thrombolyse IV par rt-PA (25 minutes après idarucizumab et environ deux heures après la dernière prise de dabigatran). Le doppler montre un flux sanguin régulier dans les artères cérébrales postérieures. Il est sorti de l'hôpital au Jour 3 avec une amélioration de son hémianopsie (score NIHSS à 3). Un traitement par dabigatran a été réinstauré mais à la posologie de 150 mg deux fois par jour (la fonction rénale étant normale).

d) Rapport de cas de Evrard

Deux cas belge rapportés dans cet abstract :

✓ Le premier cas⁵⁴ est un homme de 87 ans traité par dabigatran 110 mg deux fois par jour pour une FANV. A l'admission aux urgences à 16 h 55 avec une hémiparesthésie droite et une aphasie avec un score NIHSS à 8. L'imagerie a été réalisée à 17 h 31 : un caillot visualisé au-delà des segments reconnus validés pour une thrombectomie. La décision d'une thrombolyse après réversion par idarucizumab est tout de suite prise. Le déficit initial du patient a été partiellement résolu avec persistance des troubles du langage.

✓ Pour le deuxième cas⁵⁴, il s'agit d'un homme de 76 ans traité par dabigatran 150 mg deux fois par jour pour une FANV. A l'admission aux urgences à 13 h 21, une hémiparésie gauche et des troubles de d'élocution sont relevés, avec un score NHISS assez faible de 3. A l'imagerie, aucun déficit détecté mais la décision d'une thrombolyse après réversion par idarucizumab est prise une minute plus tard. Une parésie de la jambe gauche a persisté.

e) Mise en relation des différentes données disponibles

Les résultats de ces différentes données montrent :

- Une amélioration médiane du score NIHSS de 6 points ;
- Le bolus d'administration d'idarucizumab n'a pas retardé la thrombolyse dans les situations d'urgence puisqu'il est injecté et agit rapidement. La thrombolyse IV a pu être administrée dans les minutes suivant la réversion ;
- Aucune complication hémorragique n'a été observée après la réversion et suivi d'une thrombolyse ;
- Moins de 10% des patients sont décédés pendant leur séjour à l'hôpital (décès non dus à l'administration d'idarucizumab mais aux complications de l'AVC ischémique).
- Les paramètres de coagulation doivent être évalués dès le début pour permettre l'initiation de la thrombolyse.

En conclusion :

- L'administration d'idarucizumab est une option thérapeutique bénéfique en cas de neutralisation rapide des patients sous dabigatran présentant un AVC ischémique ou une HIC. **Le traitement par idarucizumab est facile à gérer, efficace et apparait sans risque. Cette réversion permet d'obtenir une hémostase correcte avant thrombolyse par traitement pharmacologique.**
- L'administration systématique de l'altéplase après avoir reversé l'activité anticoagulante du dabigatran avec l'idarucizumab, donne de très bons résultats au niveau de la recanalisation et sans complication hémorragique. Il s'agit d'une nouvelle option de traitement dans le contexte d'urgence neurologique.

- L'expérience est de plus en plus décrite dans la littérature (observations de cas et registres, tableau 11) ;
- L'expérience clinique initiale en cas d'AVC graves avec fenêtres de temps courtes semble favorables à ce traitement ;
- De plus grandes cohortes sont nécessaires pour confirmer la sécurité de cette utilisation, y compris les complications hémorragiques et le risque de thrombose.

Tableau 11 : Résumé des différents cases reports

| Titre | Auteur et année | Source | Résumé |
|---|--------------------------------|--|--|
| Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany-Updated series of 120 cases⁴⁹ | Kermer <i>et al.</i> 2020 | International Journal of Stroke | Voir partie 1. a) |
| Reversal of dabigatran by idarucizumab in ischaemic stroke prior to thrombolysis – German National Case Collection⁵⁰ | Diener <i>et al.</i> 2017 | European Stroke Journal | Voir partie 1.b) |
| Systemic Thrombolysis for Ischemic Stroke after Antagonizing Dabigatran with Idarucizumab—A Case Report⁵¹ | Schäfer <i>et al.</i> 2016 | Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases | Voir partie 2.a) |
| Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. ⁵⁵ | Berrouschot <i>et al.</i> 2016 | <i>Stroke</i> | Patient traité par dabigatran 110 mg deux fois par jour pour une FA (dernière dose 1h avant début des symptômes) Utilisation de l'idarucizumab avant une thrombolyse chez un patient de 76 ans qui a présenté une soudaine aphasia 2 h 30 après le début des symptômes. Son score NIHSS était de 11. A J+1, l'hémi-parésie avait complètement régressé et le score NIHSS était de 3. Le patient a repris un traitement par dabigatran 150 mg deux fois par jour et est sorti de l'hôpital pour rééducation au 7 ^{ème} jour. |
| Intravenous thrombolysis after reversal of dabigatran by idarucizumab: a moment to be a pioneer⁵². | Turine <i>et al.</i> 2017 | <i>Neurologica Belgica</i> | Voir partie 2.b) |

| | | | |
|--|-------------------------------|---|--|
| Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran treated patients: a series of 11 cases⁵³ | Vosko <i>et al.</i> 2017 | <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> | Voir partie 2.c) |
| Intravenous thrombolysis for stroke after Dabigatran reversal with Idarucizumab: an update⁵⁶ | Cappellari <i>et al.</i> 2017 | <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> | Patiente de 85 ans traitée par dabigatran 150 mg deux fois par jour pour une FA a présenté un AVC 90 min après la dernière prise du dabigatran. A son admission son score NIHSS était de 4 et les concentrations plasmatiques en dabigatran de 74 ng/mL. Après administration d'idarucizumab de concentration du dabigatran était < 30ng/mL et le rt-PA a été administré. Aucun saignement intracrânien n'a été observé et son score NIHSS était de 0 à la sortie. |
| Acute stroke despite dabigatran anticoagulation treated with idarucizumab and intravenous tissue plasminogen activator⁵⁷. | Bissig <i>et al.</i> 2017 | <i>J Stroke Cerebrovasc Dis</i> | Patient de 69 ans qui a présenté une confusion et un score NIHSS à 12. Le scanner cérébral n'a pas montré d'AVC ischémique ni d'hémorragie. Il était traité par dabigatran 150 mg deux fois par jour pour une FANV et avait une concentration plasmatique à 74 ng/ML. Il a reçu de l'idarucizumab puis rt-PA 3,5 heures après le début des symptômes. Une amélioration clinique était observée 30 minutes plus tard. Un suivi à deux mois indique qu'il a retrouvé son état neurologique d'origine excepté une dégradation de sa mémoire à court terme. |
| Successful intravenous thrombolysis for ischemic stroke after reversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab: a case report⁵⁸. | Agosti <i>et al.</i> 2017 | <i>J Med Case Rep</i> | Il s'agit d'une femme âgée de 71 ans qui a présenté un AVC ischémique (score NIHSS à 9) avec hémiparésie et aphasie, traitée par dabigatran 110 mg deux fois par jour pour une FANV. Néanmoins, il n'est pas certain que cette patiente soit observante à son traitement car elle avait un TCA à 29 secondes. Néanmoins, elle a reçu 5g d'idarucizumab afin de neutraliser le potentiel effet anticoagulant de dabigatran suivi par une thrombolyse de rt-PA. La thrombolyse est un succès et la patiente a rapidement rt-PA. La thrombolyse est un succès et la patiente a rapidement récupéré : avec seulement hémiparésie droite mineure et une amélioration de son aphasie. A la sortie de l'hôpital, elle était capable de marcher sans assistance. Un scanner cérébral confirme l'absence d'hémorragie et le dabigatran 150 mg est prescrit. Au suivi à 6 mois, cette patiente avait complètement retrouvé son fonctionnement moteur mais avec un trouble du langage persistant. Elle était toujours traitée par dabigatran 150 mg deux fois par jour. |

| | | | |
|---|---------------------------|---|--|
| Idarucizumab in Dabigatran-Treated Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Alteplase: A Systematic Review of the Available Evidence⁵⁹ | Pikija <i>et al.</i> 2017 | <i>Cross Mark</i> | Total de 21 patients (71% d'hommes) avec un âge médian de 76 ans (70-84). Le score médian NIHSS de base était de 10 (5-11) et un patient a présenté un AVC léger ou modéré. Le temps entre l'apparition des symptômes et l'administration du rt-PA était de 155 min (122-214). Le résultat était défavorable dans trois cas. Il y a eu un décès à la suite d'une HIC post-thrombolyse, et deux patients ont présenté une augmentation du score NIHSS par rapport au début. Un patient a eu un AVC récurrent. Pas de saignement systémique, ni de thrombose veineuse, ni de réactions allergiques n'a pas été rapporté. |
| Stroke thrombolysis in anticoagulated patients : interest of idarucizumab⁵⁴ | Evrard <i>et al.</i> 2019 | <i>Acta Cardiologica</i> | Voir Partie 2.4) |
| Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke after Idarucizumab for Dabigatran Etexilate Reversal in Elderly: a Case Report⁶⁰ | Baule <i>et al.</i> 2018 | <i>Journal of Vascular and Interventional Neurology</i> | C'est le cas d'une femme de 89 ans avec une aphasie grave qui a été traitée avec par le dabigatran en cas de FANV. Elle a reçu une perfusion d'idarucizumab suivie d'une thérapie thrombolytique, avec la remise résolution complète des symptômes après 24 heures |

Au-delà des données de la littérature, regardons ce que préconisent les dernières recommandations européennes et françaises sur le sujet.

D. Les recommandations actuelles

1. Préconisations / Opinion d'experts de 2016 ⁶¹

Le traitement par idarucizumab chez un patient prenant dabigatran suivi du rt-PA doit être cohérent avec deux indications suivantes :

- pour une urgence chirurgicale ou **des procédures urgentes** ;
- en cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés.

La prise en charge d'un AVC ischémique suivi d'une thrombolyse peut être couverte par l'indication proposée « procédure urgente ».

Les caractéristiques d'un patient pouvant recevoir un traitement par idarucizumab suivi de rt-PA sont les suivantes :

- il doit être traité par dabigatran ;

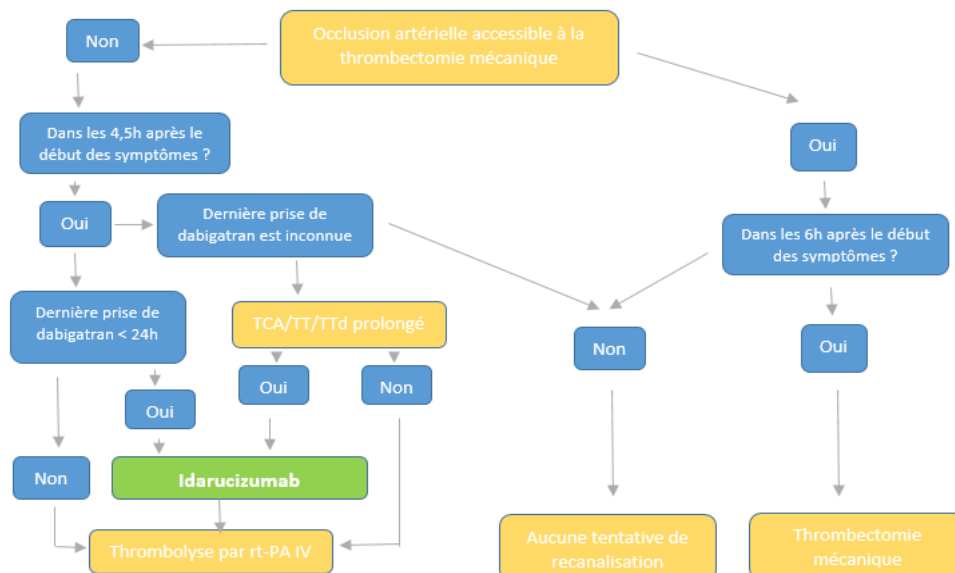
- dabigatran pris au cours des dernières 24 heures (ou 96 h si la ClCr est < 30mL/min) ;
- l'AVC est ischémique et non pas hémorragique (saignements exclus par scanner ou IRM) dont le début des symptômes date de moins de 4,5h ;
- pas de contre-indication additionnelle pour l'administration de rt-PA.

Les patients pour lesquels une thrombectomie mécanique est nécessaire sont directement transférés pour réaliser une angiographie. En parallèle, un prélèvement sanguin sera envoyé au laboratoire d'analyse pour obtenir le TCA, le TT et le TT dilué. Dans le cas de figure, la réversion du dabigatran est possible dans de rares cas comme la complication hémorragique intracrânienne ou un hématome important au niveau de l'aïne (point d'entrée du cathéter).

Chez les patients présentant un TCA/TT ou TT dilué allongé et qui ne peuvent pas obtenir de thrombectomie, l'administration de 5 g d'idarucizumab est à considérer (figure 10).

Si un délai important avant le début de la thrombectomie est prévu (exemple, UNV loin du domicile du patient) et que le patient répond aux critères d'éligibilité standard de la thrombolyse IV (en dehors de la prise dabigatran), l'idarucizumab doit être également administré immédiatement suivi d'alteplase.

Figure 10 : Logigramme⁶¹ pour la gestion des AVC ischémiques chez les patients traités par AOD selon une opinion d'experts de 2016.



2. Guide Pratique⁶² européen de l'European Heart Rhythm Association 2018

D'après les différents essais cliniques, l'AVC ischémique reste de 1 à 2% par an chez les patients atteints de FA malgré un traitement anticoagulant. Rappelons que dans l'étude RELY, le taux d'AVC/ES était de 1,53% dans le bras dabigatran 110 mg (RR= 0,91 ; IC_{95%} [0,74 – 1,11] ; p< 0,001) et 1,11% par an dans le dabigatran 150 mg (RR= 0,66 ; IC_{95%} [0,53 – 0,82], p< 0,001).

L'observance au traitement doit être évaluée en cas d'AVC chez un patient FA traité par AOD. La mesure de la concentration plasmatique de l'anticoagulant à l'admission à l'hôpital peut aider à optimiser le traitement lors de la prévention secondaire.

Selon les recommandations européennes actuelles, le traitement thrombolytique est le rt-PA dans un délai de 4,5 heures après l'apparition des symptômes mais ne devrait pas être administré chez les patients correctement anticoagulés (exemple : INR > 1,7 sous AVK).

Un traitement thrombolytique ne peut pas être donné dans les 24 heures après la dernière prise d'AOD (demi-vie).

Néanmoins la situation est différente dans le cas du dabigatran avec la disponibilité de son agent de réversion : idarucizumab. Après réversion et évaluation de la coagulation, une thrombolyse IV dans les 4,5 heures dans le cas d'AVC modéré à sévère semble faisable et sans problème de sécurité selon les observations de cas (figure 11).

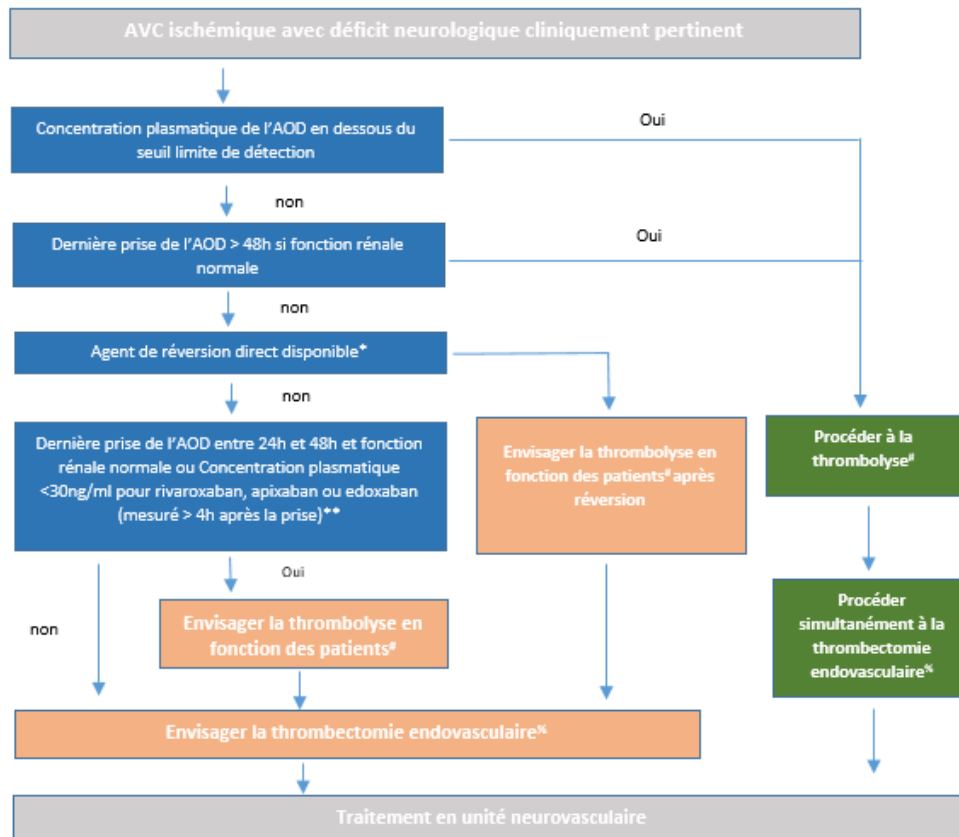
Ces derniers suggèrent que l'administration rt-PA présente de faibles risques chez les patients avec une faible concentration plasmatique en AOD.

Cependant, l'utilisation du rt-PA peut être considérée chez certains patients traités par AOD dans les cas où une évaluation rapide de la coagulation fiable et spécifique est disponible avec une concentration <30 ng/mL (prélèvement plus de 4 h après l'administration)

L'utilisation d'un thrombolytique dans les situations où le statut de l'anticoagulation est incertain (ex : patient inconscient, tests de coagulation non rapidement disponibles...) n'est pas recommandée.

L'European Stroke Organization recommande maintenant la thrombectomie endovasculaire en première ligne de traitement chez les patients où la thrombolyse intraveineuse est contre-indiquée.

Figure 11 : Logigramme⁶² pour la gestion des AVC ischémiques chez les patients traités par AOD selon le guide pratique EHRA.



Effectuer une thromolyse systémique uniquement s'il n'y a pas (d'autres) contre-indications pour l'administration IV selon le RCP.

% Ne réaliser une thromectomie endovasculaire que s'il y a une occlusion du vaisseau cible et que la procédure est indiquée et réalisable selon les preuves actuelles.

** Selon le consensus des experts

3. Recommandations de la Société Française NeuroVasculaire⁶³ (SFNV) 2018

Pour les patients spécifiquement traités par dabigatran, l'idarucizumab est le premier agent de réversion spécifique et permet de neutraliser immédiatement l'action du dabigatran sans effet pro-thrombotique du complexe dabigatran-idarucizumab.

Bien que, dans le cas d'un infarctus cérébral, une diminution des concentrations plasmatiques des anticoagulants sont attendues, l'utilisation de l'idarucizumab dans cette situation nécessite une surveillance biologique de l'hémostase dans les 24 heures suivant son administration (figure 12).

Le besoin d'utiliser un traitement thrombolytique lors d'AVC est primordial. Cependant, le risque de transformation hémorragique après une thromolyse est la

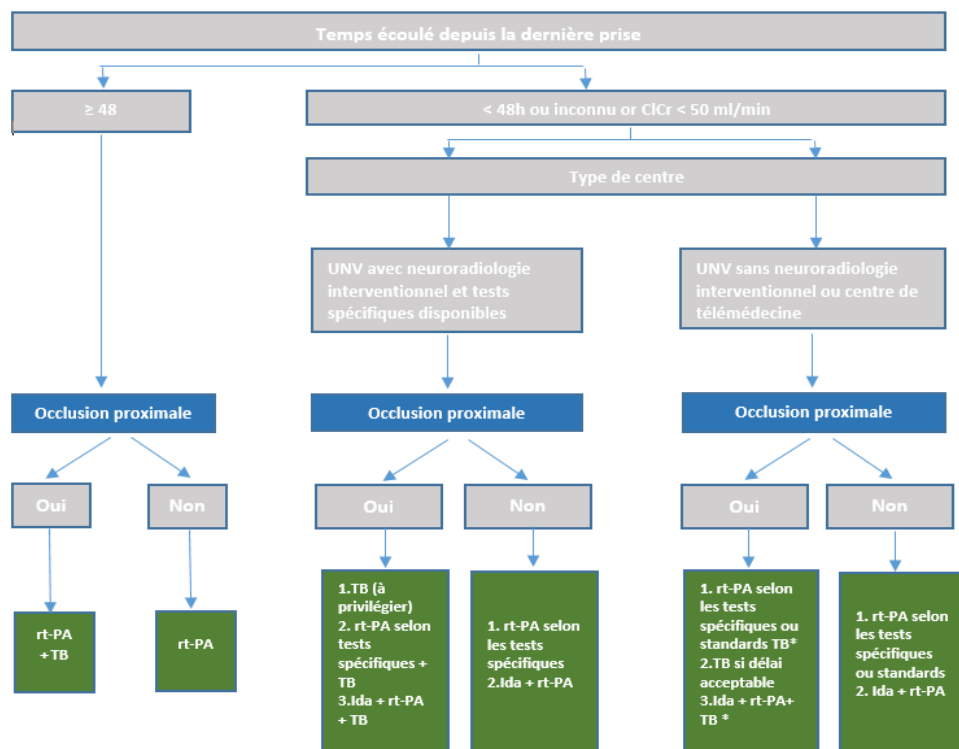
complication la plus importante (mise en jeu de pronostic vital) et fréquente chez les patients traités par un anticoagulant.

Au regard des bénéfices rapides attendus de la reperfusion, il est légitime de suggérer la neutralisation de l'effet anticoagulant car il est immédiat et sans risque thrombogène.

L'administration de l'idarucizumab est à discuter si le dabigatran a été récemment pris et/ou si les concentrations plasmatiques du dabigatran sont élevées et donc contre indiqué à la thrombolyse IV.

De plus en plus d'utilisation, de données sur l'administration de traitement thrombolytique suivant l'utilisation d'idarucizumab, sont observées sans complications hémorragiques ni thrombotiques.

Figure 12 : Logigramme⁶³ pour la gestion des AVC ischémiques chez les patients traités par AOD selon la SNFV.



Ida= idarucizumab (seulement avec le dabigatran), TB= thrombectomie, * TB si seulement possible après transfert en UNV.

Les recommandations actuelles sont nombreuses sur le sujet. Il est donc important de les adapter aux spécificités locales (plan AVC, maillage territorial, coût, disponibilités des tests...).

E. Le programme de Boehringer Ingelheim France : accompagner la mise en place des pratiques cliniques : des recommandations à la pratique locale

1. Contexte du programme

Le maillage territorial a beaucoup progressé pour la prise en charge des AVC depuis le rapport Fery-Lemonnier en 2009³² : il existe désormais 140 UNV en France. Les thrombectomies ont été réalisées dans 37 centres de neuroradiologie interventionnel adossés à une UNV, en pratique cela correspond aux 37 Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) existant en France.

La filière de prise charge de l'AVC nécessite l'implication et la coordination de nombreux acteurs médicaux et paramédicaux. Face à un AVC, il faut en effet réagir dans un temps maximum de 4 h 30 suivant l'apparition des symptômes. Une prise en charge spécialisée et adaptée permet une réduction du handicap et de la mortalité de 20%.

Le constat a été fait en 2009 qu'il restait encore des efforts à faire pour améliorer la prise en charge d'un patient suspecté d'AVC afin qu'il rentre le plus rapidement possible dans la filière de prise en charge car le délai d'admission des patients était trop long : 50% seulement des patients arrivaient aux urgences dans des délais compatibles avec une thrombolyse³².

Le plan ministériel AVC s'est terminé en 2014. Le suivi continu, avec maintenant plus de cinq ans de recul sur les différents indicateurs recueillis chaque année.

Les UNV réunissent des équipes pluridisciplinaires médicales et paramédicales spécialisées et entraînées pour :

- Faire le diagnostic et identifier les facteurs étiologiques de l'AVC ;
- Administrer et surveiller la thrombolyse ;
- Débuter la nécessaire rééducation précoce;
- Les UNV accueillent les patients ayant un AVC 24 heures /24 et 7 jours /7, tous les jours de l'année.

Le développement des UNV s'accélère : il y en avait 33 en 2007 contre 135 en 2017.

Grâce à la création de ces unités dédiées, la prise en charge des patients victimes d'AVC s'est considérablement améliorée et cela se traduit par une diminution de la mortalité et des séquelles.

La télémédecine AVC s'intègre dans le parcours de soins et permet de favoriser l'accès aux soins et à l'expertise neuro-vasculaire et radiologique, dans les meilleurs délais. Ce gain de temps doit permettre à un nombre plus important de patients de bénéficier de la thrombolyse et de réduire les séquelles. La télémédecine AVC permet la mise en relation à distance et en temps réel, par téléconsultation, du médecin urgentiste en charge du patient au service des urgences avec le neurologue et l'UNV qui pourra l'assister dans le diagnostic et l'acte de thrombolyse (télé-assistance).

2. Rationnel du programme

Des recommandations ou propositions d'experts (ESC/EHRA/SFNV) sur la prise en charge des AVC à la phase aiguë sous anticoagulants, **ont souligné la spécificité du dabigatran par rapport aux autres AOD grâce au recours possible à l'idarucizumab. Ces recommandations encouragent la mise en place de protocoles locaux de prise en charge des AVC sous anticoagulants.**

Ce programme fournit une vision intégrée et complète de la prise en charge des AVC sous anticoagulants oraux.

L'avantage est l'intégration des algorithmes et des informations à jour sur :

- La prise en charge des AVC ischémiques : un algorithme (au lieu de deux ou plus dans d'autres recommandations ou propositions) ;
- La place clé d'un agent de réversion spécifique (idarucizumab) dans la prise en charge des AVC ;
- AOD et AVK inclus ;
- Le délai sur la reprise d'un traitement anticoagulant.

L'algorithme présenté dans ce programme est conçu pour envisager toutes les situations :

- Anticoagulants prescrits au moment de l'AVC (y compris AVK) ;
- Connaissance ou non des délais : de dernière prise, de survenue des symptômes avant l'admission ;
- Disponibilité ou non de tests spécifiques de dosages des AOD ;
- Disponibilité ou non de l'idarucizumab pour les patients sous dabigatran lors de l'AVC.

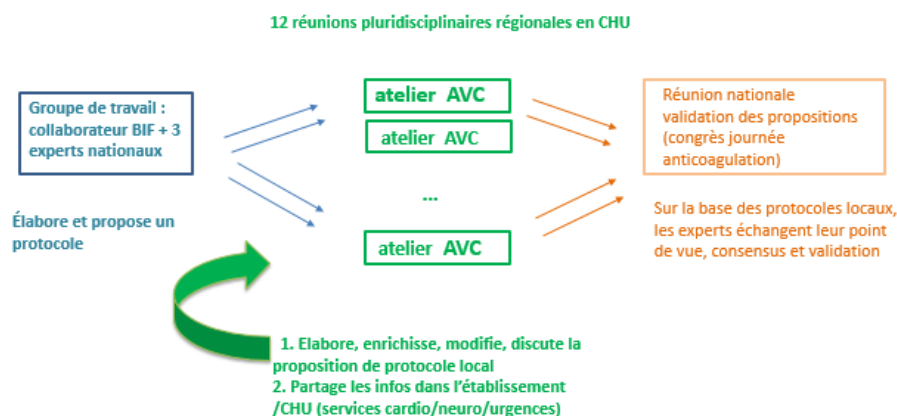
La proposition est élaborée un protocole de prise en charge avec trois experts en neurovasculaire, basée sur leur expérience, les recommandations en vigueur et les données de la littérature.

3. Groupe de Travail Régional

Chaque réunion régionale fait ressortir le niveau d'adhésion à tout ou une partie de cette algorithmie et les aspects à modifier/moduler en fonction des spécificités locales et capacités structurelles. Les réunions régionales ont eu lieu d'avril 2019 à juillet 2019.

Les retours ont été colligés et discutés lors de la réunion nationale aux journées de l'anticoagulation à Marseille en septembre 2019 (figure 12).

Figure 13 : Elaboration de groupes de travail régionaux et nationaux



Cette réunion de travail est pluridisciplinaire : urgentistes, neurologues et biologistes sont amenés à échanger sur leurs pratiques quotidiennes et leur prise en charge d'un AVC ischémique chez un patient traité par Pradaxa®.

Ce sujet est de plus en plus d'actualité. Dans les dix prochaines années, on s'attend à une augmentation de 30% du nombre d'AVC (augmentation de l'âge dans la population, et donc augmentation de patient présentant une FA) et l'on voit une augmentation de la prescription des AOD à la place des AVK.

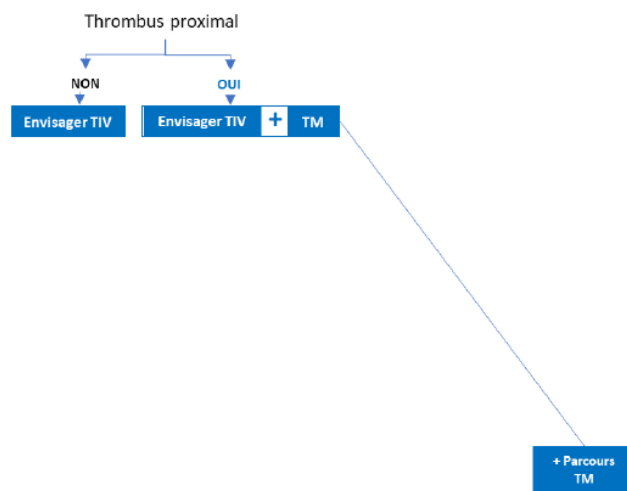
A ce jour, la coumadine (et la fluindione plus spécifiquement pour la France) reste le traitement de « standardisé/le plus utilisé » mais il n'y pas de réelle d'antidote disponible et les facteurs de coagulation agissent avec un délais d'action et leur efficacité est plus ou moins variables.

Pour rappel, la vitamine K n'est pas un antidote ou un agent de réversion des AVK car elle ne neutralise pas rapidement l'effet du traitement par AVK mais favorise la synthèse de facteurs de coagulation sanguine.

4. Discussion des propositions de Boehringer Ingelheim France

Ci-dessous les différentes questions à se poser afin d'élaborer un arbre décisionnel français, utile dans la pratique quotidienne.

Question 1: Le thrombus est-il proximal ou distal ?



TIV : thrombolyse; TM : thrombectomie.

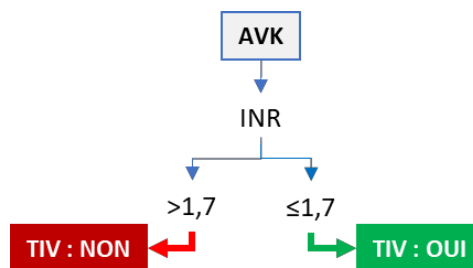
- Si le thrombus est proximal, le patient relève d'une thrombectomie. Néanmoins, même si le patient relève d'une thrombectomie, il ne faut pas faire l'impasse sur l'aspect du traitement pharmacologique éventuel car il y a des patients pour lesquels l'accès au thrombus ne sera pas possible, par exemple à cause de la tortuosité des artères, surtout chez le sujet âgé. Si l'on n'a pas donné une chance au traitement pharmacologique avant de faire une thrombectomie, les médecins peuvent se retrouver dans le cas où le patient n'a pas de thrombectomie mais n'a pas eu non plus de thrombolytique (mauvais pronostic pour le patient par la suite).

Rappelons également que selon le lieu en France de survenue de l'AVC ischémique, le patient peut être loin (plus de 3h de transport) avant la prise en charge par un centre expert en thrombectomie. Dans ce cas, l'administration d'un thrombolytique peut être intéressante pour couvrir de temps de transport.

Par ailleurs, la thrombectomie chez un patient traité par anticoagulant est aussi à risque hémorragique, de nombreux travaux, études sont en cours sur ce sujet.

- **Si la thrombectomie n'est pas accessible, le patient relève d'une thérapie pharmacologique.**

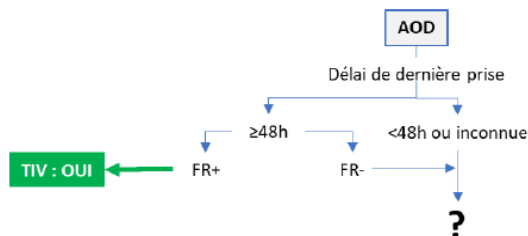
Question 2 : Le patient est-il sous AVK ou sous AOD ?



Si patient est traité par AVK : il y a encore de patients sous AVK dans la prévention de AVC en cas de FANV, en particulier des patients qui ont des valves mécaniques (contre-indication à la mise sous AOD), c'est l'INR qui est déterminant : $INR \leq 1,7$ il est possible de thrombolysé le patient de façon sûre (les experts et recommandations sont tous en accord sur ce point⁶⁴).

Si l'INR $\geq 1,7$, il y a un risque hémorragique augmenté (données en clinique et préclinique), le patient ne peut donc pas être thrombolysé (il faut attendre un INR $\leq 1,7$).

Question 3 : Si patient sous AOD : le délai depuis la dernière prise est-il connu ?



FR = fonction rénale normale (ClCr C&G ≥ 50 ml/min, +) ou anormale (-) sur la base du dernier dosage disponible.
TIV : thrombolyse

La première question à se poser est : quelle est l'heure de la dernière prise ?

La valeur seuil est 48h. Certaines préconisations fixent plutôt à 24h, néanmoins les experts s'accordent à dire qu'il ne faut pas thrombolyser dans cette tranche car le taux résiduel d'anticoagulant est très important, surtout chez des patients polyopathologiques et polymédiqués.

- Si la dernière prise de l'AOD remonte à plus de 48h, pour la plus grande majorité des patients, un taux résiduel faible est observé et une thrombolyse sans réversion peut être effectuée sans la réalisation de tests de coagulation.
- Si la dernière prise date de moins de 48h, est inconnue ou si le dernier dosage de la ClCr est $\leq 50\text{ml/min}$ (IR modérée ou sévère), il est nécessaire de réaliser des tests de la coagulation pour connaître la concentration plasmatique de l'AOD.

Question 4 : Délai de dernière prise inconnu ou patient avec une insuffisance rénale. Le patient est-il sous anti-Xa ou dabigatran ?



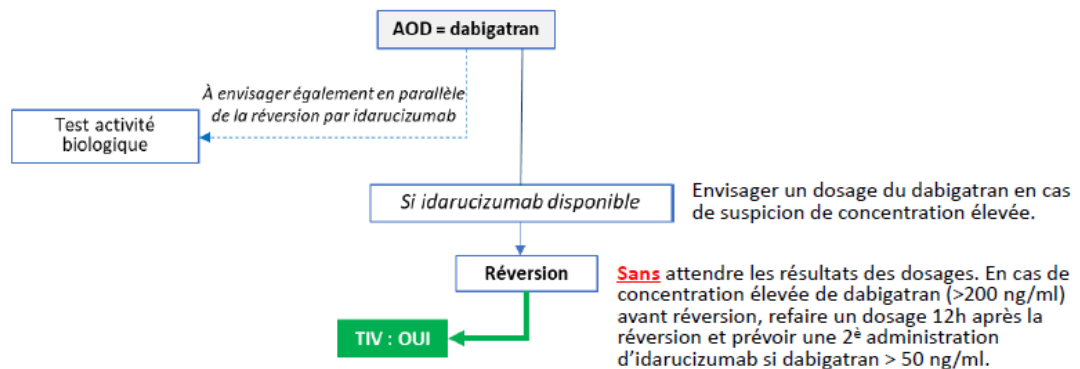
FR = fonction rénale normale (ClCr $\geq 50\text{ml/min} +$) ou anormale (-) sur la base du dernier dosage disponible

C'est une question fondamentale car rappelons que le dabigatran a une élimination essentiellement rénale:

- Si le patient est sous dabigatran et que la dernière prise date de moins de 48h ou date inconnue ou plus de 48 h avec une fonction rénale altérée, il faut considérer le fait qu'un taux résiduel plasmatique peut être important. Dans ce cas, une antagonisation est préconisée sans attendre les résultats des tests (rapidité de la prise en charge) suivie d'une thrombolyse.
- Les résultats des tests sont néanmoins importants pour la suite afin notamment de gérer un éventuel effet rebond du dabigatran⁶⁵.

- Si le patient est traité par un antiXa, il n'y a pas d'agent de réversion actuellement disponible en Europe, il faudra dans tous les cas de figure, faire les tests de coagulation.

Question 5a: : Patient traité par dabigatran : l'idarucizumab est-il disponible ?



Il reste néanmoins la question de la disponibilité de l'agent de réversion, c'est là aussi l'intérêt de faire des protocoles dans chaque centre pour obtenir non pas seulement les tests spécifiques des AOD mais aussi l'antidote car il n'est malheureusement pas encore disponible partout.

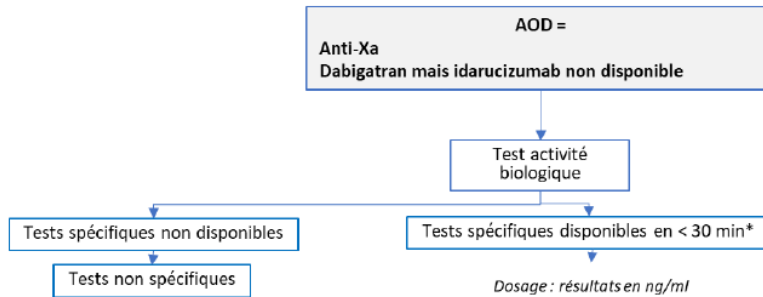
Tous les centres pouvant recevoir des patients présentant un AVC devraient avoir l'idarucizumab de disponible.

Une observation qui semble être confirmée ces derniers temps : si le taux de dabigatran initial est élevé, plus de 200 ng/mL, il peut y avoir un effet rebond dans les 12 h à 24 h suivant son administration et donc dépasser le seuil de risque hémorragique.

- Si le taux initial est ≥ 200 ng/mL⁶⁵: il est préconisé de refaire un test 12 h plus tard car le risque de transformation hémorragique suite à la thrombolyse peut durer jusqu'à 36h. Si effectivement un effet rebond est observé, une deuxième administration d'idarucizumab est recommandée si le seuil est ≥ 50 ng/mL.

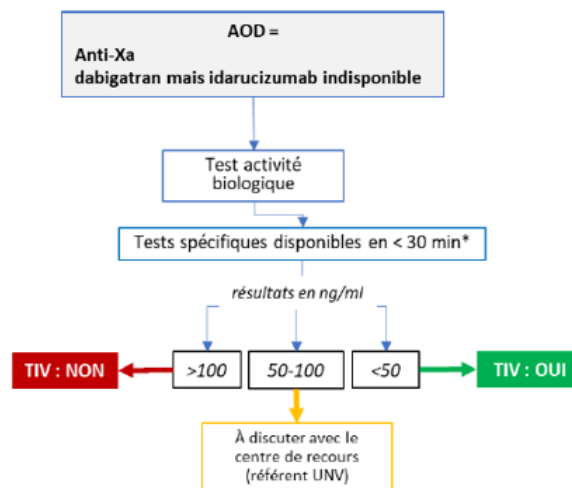
Point important : il ne faut pas attendre les résultats des tests de coagulation pour administrer idarucizumab, cependant il faut quand même les faire car ils peuvent être importants par la suite.

Question 5b : Idarucizumab non disponible ou patient sous anti-Xa. Les tests spécifiques de dosage sont-ils disponibles ?



* Sur la base de la pratique.

➤ Si les tests spécifiques sont disponibles :



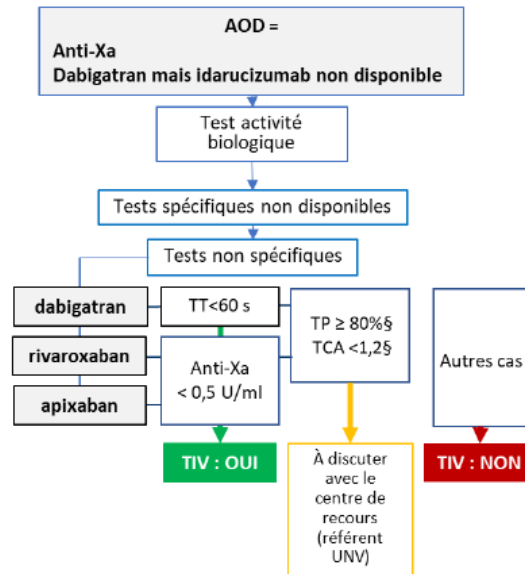
* Sur la base de la pratique.
TIV : thrombolyse

Avoir un protocole dans chaque centre est primordial pour pouvoir disposer des tests qui donnent les résultats les plus fiables (ex : INR et TP ininterprétables avec les AOD). Pour le dabigatran, le test spécifique est le Temps de Thrombine dilué (test Hémoclot®).

1. < 50 ng/mL: la thrombolyse est réalisable sans risque hémorragique ;
2. >100 ng/mL : des travaux expérimentaux (pas de cas clinique à ce jour) qui laissent à penser que le risque hémorragique serait excessif ;
3. Entre 50 et 100 ng/mL : il faut discuter non pas localement mais avec l'UNV référent pour prendre en compte toutes les situations possibles : le type d'occlusion,

l'indication, la gravité clinique ...Un consensus doit être pris lors d'une discussion pluridisciplinaire (spécialistes avérés).

- Si les tests spécifiques sont indisponibles : thrombolyse ou non, en fonction des tests non spécifiques



Lorsque les tests spécifiques sont indisponibles, il faut utiliser les tests non spécifiques pour avoir une idée du niveau d'anticoagulation:

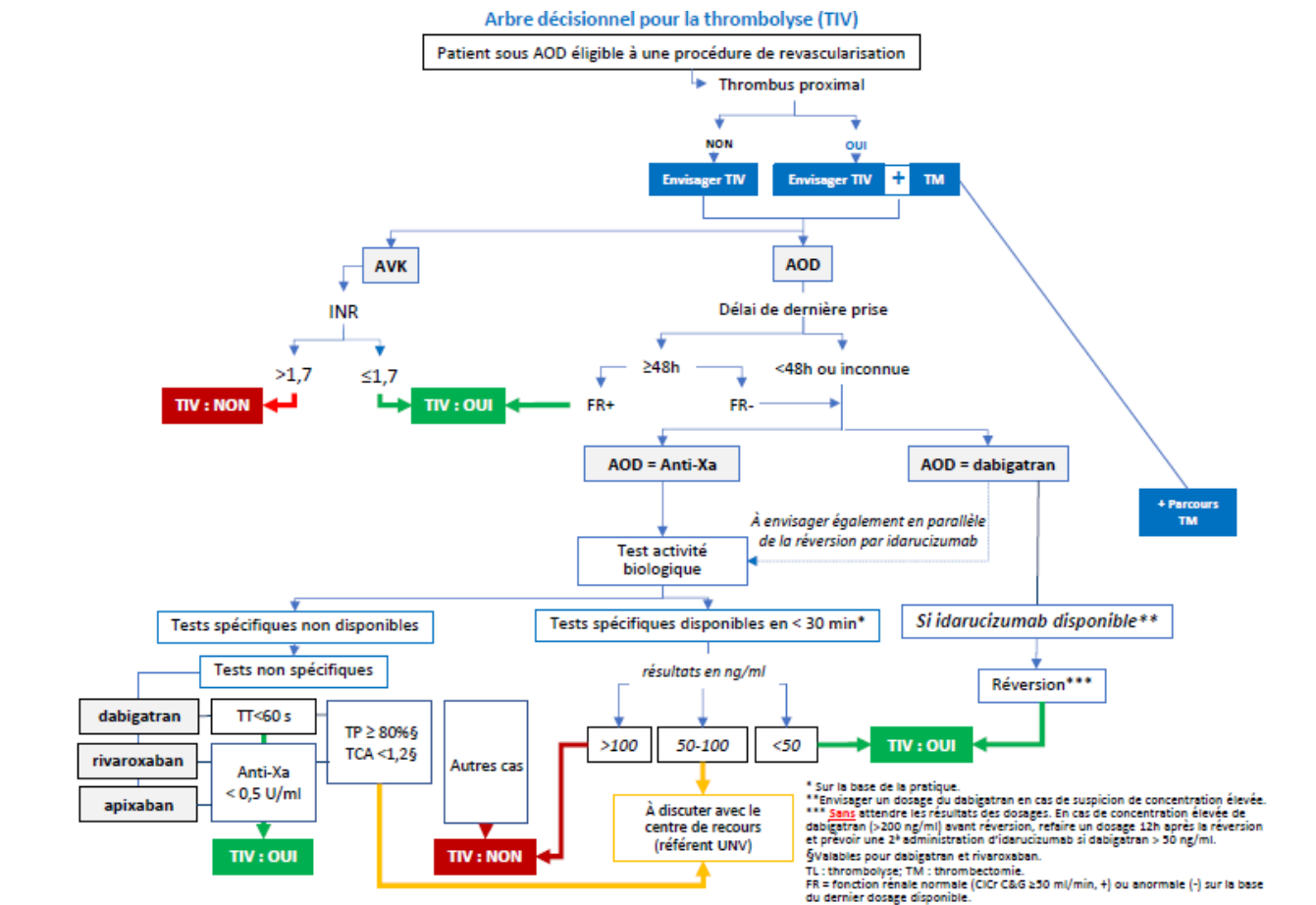
- Le temps de thrombine pour le dabigatran ;
- L'antiXa pour les -xabans ;

Si les critères sont bons et les seuils ne sont pas dépassés, la thrombolyse est possible sans discussion.

Par contre, si ces tests sont inaccessibles (TT et antiXa), il faut avoir recours au TP et TCA.

- Si le TP est > à 80 % et le TCA < 1,2 (sachant que ces tests sont approximatifs), on peut discuter la thrombolyse avec les médecins référents de l'UNV.
- Et dans les autres cas : la thrombolyse n'est pas possible.

En résumé, le logigramme suivant est proposé :



La publication de ce logigramme est en cours de discussion sous la forme d'une opinion d'expert.

Pour la dernière partie de ce travail, nous allons faire un état des lieux sur les données disponibles dans la réversion des autres AOD et dans la prise en charge de l'AVC ischémique.

IV. Présentation de la concurrence dans la prise en charge de l'AVC ischémique

Des agents de réversion non spécifiques pour les autres anticoagulants sont encore en cours de développement ou ont reçu une AMM mais sans être commercialisés à ce jour.

Dans le complexe prothrombinase, le FXa est l'enzyme clef responsable de la génération de thrombine dans le système vasculaire. En solution, le FXa seul a une faible activité catalytique lors du clivage de la prothrombine en thrombine. Cette activité procoagulante est 300 000 fois plus importante quand elle est liée au facteur Va et en présence de calcium dans le complexe prothrombinase.

En partant de ce constat, deux agents de réversion ont été développés : l'andexanet alfa et le ciraparantag.

L'andexanet alfa (Ondexxya®) est un agent biologique actuellement développé par Portola Pharmaceuticals, Inc. en tant qu'agent de réversion pour tous les inhibiteurs directs du FXa (ex. rivaroxaban, apixaban, edoxaban), les Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) et le fondaparinux.⁶⁶

Le ciraparantag (PER977, anciennement aripazine), développé par Perosphere Inc., est une petite molécule synthétique qui se lie aux inhibiteurs du FXa, au dabigatran et aux héparines.⁶⁷

A. L'andexanet alfa

L'andexanet alfa est une version modifiée recombinante du facteur X (FX) activé humain qui est dépourvue de l'activité catalytique directe du FXa natif et agit comme un leurre qui se lie aux inhibiteurs du FXa. **Il peut donc potentiellement agir comme agent de réversion pour tous les inhibiteurs du FXa à petite molécule (par exemple : rivaroxaban, apixaban et edoxaban), les HBPM et le fondaparinux.**⁶⁶

La protéine modifiée recombinante (PRT064445)⁶⁶ a subi une mutation du résidu de sérine en alanine dans le site actif du facteur Xa pour éliminer l'activité catalytique et donc éliminer la possibilité de clivage protéolytique de la prothrombine en thrombine (figure 14). Deuxièmement, le domaine de liaison membranaire acide γ -carboxyglutamique a aussi été supprimé, éliminant ainsi la capacité à se lier au facteur Va et former le complexe

prothrombinase.

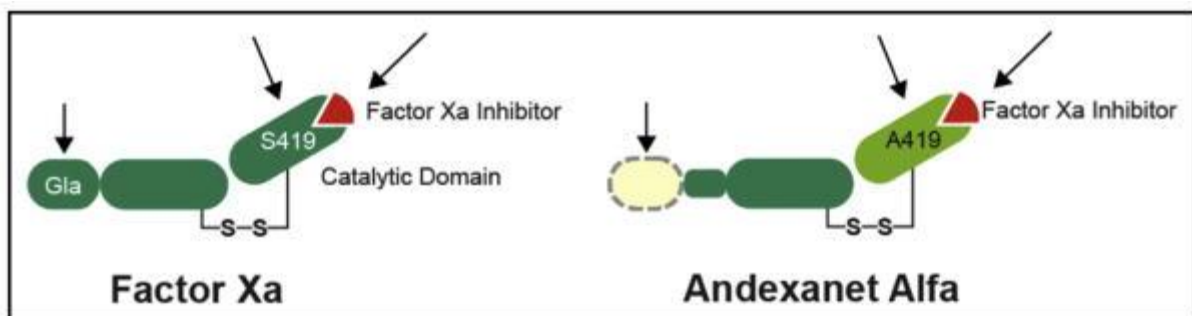
L'andexanet alfa n'interfère pas avec le facteur Xa humain natif dans l'hémostase et n'a pas d'activité anticoagulante. Cependant, il conserve un site de liaison capable de se fixer aux inhibiteurs directs du facteur Xa avec une affinité comparable à celle du FXa natif aux inhibiteurs directs du FXa.

L'andexanet alfa est éliminé rapidement et activement (demi-vie pharmacodynamique de 30 à 60 minutes et demi-vie terminale de 6 à 7 heures).⁶⁷

En ce qui concerne les HBPM et le fondaparinux, leur activité est modulée par l'antithrombine III (ATIII), qui est un inhibiteur irréversible de la sérine protéase. Or l'andexanet alfa est également capable de se lier à l'ATIII activé.

Il a été démontré que l'andexanet alfa inversait l'activité anticoagulante des inhibiteurs du FXa chez le volontaire sain ; cependant, l'effet n'était pas toujours complet et persistant⁶⁶ ; l'anticoagulation réapparaît rapidement après la fin de la perfusion et est difficile à prévoir.

Figure 14 : Site d'action de l'andexanet alfa⁶⁶



1. Etudes chez le volontaire sain

Dans une étude de phase II, l'andexanet alfa a reversé l'activité des médicaments anti FXa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, HBPM (enoxaparine)), chez le volontaire sain ne souffrant pas de saignement, de façon immédiate (deux minutes) mesurée par des dosages d'activité anti-FXa⁶⁸.

Cette courte demi-vie après injection initiale en bolus suggère que les patients avaient besoin d'une dose d'andexanet alfa en perfusion continue.

Les études ANNEXA-A et ANNEXA-R ont évalué la capacité de l'andexanet alfa à reverser l'activité anticoagulante de deux AOD, respectivement de l'apixaban et du rivaroxaban, chez les volontaires sains âgés de 50 à 75 ans^{69,70,71}.

Dans ces deux études, l'activité anti FXa a été réduite de 90% dans les deux à cinq minutes après l'administration de l'andexanet alfa. Cependant, la réversion n'a pas été maintenue au-delà d'une heure après le bolus.

L'augmentation de génération de thrombine et d'autres marqueurs procoagulants a été observée avec l'andexanet alfa dans les études ANNEXA-A et ANNEXA-R.

Bien que le mécanisme d'action ne soit pas clair, une interaction de l'andexanet alfa avec l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire a été rapportée.

Dans ces deux études, aucun effet indésirable grave ni aucun événement thrombotique n'a été rapporté chez les volontaires sains traités par apixaban ou rivaroxaban. Les effets indésirables liés à l'andexanet alfa étaient non graves et bénins^{69,70,71}.

2. Etude de phase de Phase III : ANNEXA-4

a) *Méthodologie*

ANNEXA-4 est une étude⁷² évaluant la capacité de l'andexanet alfa à diminuer l'activité anti-FXa et restaurer l'hémostase chez les patients traités par inhibiteurs FXa (apixaban, rivaroxaban, rivaroxaban or enoxaparine) et qui ont un saignement aigu majeur.

Contrairement à l'étude RE-VERSE AD™, qui a inclus des patients nécessitant une chirurgie d'urgence (Groupe B), l'étude ANNEXA-4 n'a pas évalué l'andexanet alfa chez ces patients.

Tous les patients ont reçu un bolus de 15–30-min puis **une perfusion en 2 heures** de la façon suivante:

- soit 400 mg en bolus + 480 mg en perfusion IV pour les patients traités par apixaban et rivaroxaban > 7 heures ;
- soit 800 mg en bolus + 960 mg en perfusion pour les patients traités par edoxaban or enoxaparine ou rivaroxaban ≤ 7heures ou heure inconnue.

b) Résultats

Dans cette étude internationale en ouvert de phase III, 352 patients avec une hémorragie majeure survenant dans les 18 heures après l'administration d'un des anticoagulants cités ci-dessus (majoritairement, rivaroxaban et apixaban) ont reçu l'andexanet alfa en bolus puis en perfusion pendant deux heures⁷².

Ces patients avaient 77 ans en moyenne, étaient principalement traités par une pathologie cardiovasculaire et présentaient majoritairement une HIC (64%) ou gastro-intestinale (26%).

Les co-critères principaux d'évaluation étaient le changement de l'activité anti-facteur Xa et le pourcentage de patients avec une efficacité hémostatique bonne ou excellente 12 heures après la fin de la perfusion, évaluée selon un comité indépendant sur la base de critères prédéfinis.

L'activité anti-facteur Xa a baissé en particulier chez les patients qui avaient reçu l'apixaban et du rivaroxaban, passant de respectivement 149,7 ng/mL et 211,8 ng/mL à l'inclusion à 11,1 ng/mL et 14,2 ng/mL en médiane après le bolus d'andexanet alfa. Les résultats étaient similaires à la fin de la perfusion.

Entre quatre et 12 heures de suivi après la fin de la perfusion, l'activité anti-facteur Xa restait réduite de 32-38% pour les patients qui avaient eu l'apixaban et de 42-62% pour le rivaroxaban.

Au total, une hémostase bonne ou excellente a été observée chez 204 des 249 patients évaluables.

Selon les données de sécurité, la mortalité à 30 jours était de 14% et les événements thromboemboliques de 10%.

Au cours des 30 jours suivant le traitement par andexanet alfa, 220 patients ont repris un traitement anticoagulant par voie parentérale ou orale et 2% ont eu un événement thrombotique⁷².

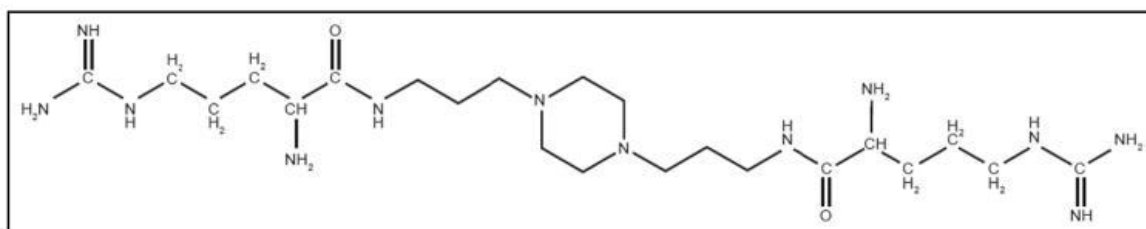
B. Ciraparantag

Le ciraparantag, aussi appelé aripazine (PER977), est une petite molécule synthétique (figure 15), soluble dans l'eau, chargée négativement qui se lie aux Héparines Non Fractionnées (HNF), aux HBPM, au fondaparinux et **aux AOD (apixaban, rivaroxaban, rivaroxaban et dabigatran)**⁷³. Cependant, cette molécule n'a aucun effet sur les AVK.

Le ciraparantag inactive les anticoagulants par liaison hydrogène non covalente et par interactions charge-charge avec ceux-ci, ce qui bloque la liaison aux sites cibles des FIIa et des FXa. **La particularité de cet antidote est donc qu'il se lie aux inhibiteurs oraux du FXa mais aussi à l'inhibiteur de la thrombine (facteur IIa), le dabigatran ainsi qu'au HNF et aux HBPM pour neutraliser l'effet anticoagulant et le saignement.**

Dans le cas des inhibiteurs Xa, quand le facteur Xa est libre de rejoindre le complexe prothrombinase, une explosion de thrombine se produira lors de la conversion rapide du fibrinogène en fibrine⁷³.

Figure 15 : Formule chimique du ciraparantag⁷⁴



a) *Études pré-cliniques*

Dans une étude⁷⁵, des rats ont reçu une dose d'édoxaban puis de ciraparantag ou une solution saline. Le ciraparantag a réduit le saignement en 7,5 minutes dans le modèle de transection de la queue, en 10 minutes dans le modèle de lacération du foie et en 30 minutes dans le modèle de temps de coagulation du sang total.

Il a également été démontré que le ciraparantag réduisait le saignement de plus de 90% chez le rat en condition de surdosage en dabigatran, rivaroxaban et d'apixaban⁷⁴.

Chez l'Homme⁷⁶, du rivaroxaban ou de l'apixaban a été ajouté au plasma de volontaires sains à une et deux fois la concentration thérapeutique maximale. L'effet du ciraparantag sur l'activité anti-FXa a été mesuré par un test chromogénique et l'activité anti-FXa du rivaroxaban et de l'apixaban a été complètement inversée de manière dose-dépendante.

b) Etudes cliniques

Dans une étude en simple aveugle versus placebo⁷⁶, 40 sujets non malades ont reçu 1,5 mg / kg d'énoxaparine et quatre heures plus tard, ils ont à nouveau reçu 100 mg de placebo ou 100 mg ou 200 mg ou 300 mg de ciraparantag. Il est à noter que l'énoxaparine a augmenté le temps de coagulation du sang total de $28,5\% \pm 3,3\%$.

Le ciraparantag a reversé complètement le temps de coagulation dans les 20 minutes chez les sujets recevant 100 mg et dans les cinq minutes avec la dose de 200 mg. L'effet a été maintenu pendant 24 heures. L'hypercoagulabilité n'a pas été signalée par la présence de D-dimère et autres.

Dans une autre étude de recherche de doses⁷⁴ (doses croissantes), 80 volontaires sains ont été divisés en huit cohortes, chacune avec une dose différente (5, 15, 25 [deux cohortes], 50, 100, 200 ou 300mg de ciraparantag). Tous les patients ont reçu 60 mg d'édoxaban et ont été randomisés selon un rapport de 8 : 2 par rapport au ciraparantag ou au placebo trois heures après l'administration d'édoxaban.

Edoxaban a augmenté le temps de coagulation total de 37% par rapport à la valeur initiale. Les 100 et 300mg de ciraparantag ont réduit ce délai à 10% près en dix minutes, et l'effet a persisté pendant 24 heures.

Les sujets recevant le placebo ont mis environ 12 à 15 heures pour avoir des temps de coagulation total près des temps de référence.

Edoxaban a diminué le diamètre moyen du caillot de fibrine d'environ 250 nm à 125 nm, et ce diamètre a été rétabli dans les 30 minutes qui ont suivi l'administration de doses de ciraparantag.

Aucune hypercoagulabilité n'a été mise en évidence.

Les effets indésirables potentiellement liés au ciraparantag ont inclus des bouffées vasomotrices transitoires au niveau de la bouche et du visage, une dysgueusie et des maux de tête. Un sujet a présenté des crampes musculaires modérées et des taux élevés de créatinine phosphokinase après traitement, mais ces événements n'étaient pas considérés comme liés au médicament à l'étude.

Le ciraparantag est actuellement, évalué dans deux essais de phase II, une en simple aveugle versus placebo après rivaroxaban [NCT03172910] et l'autre après apixaban [NCT03288454].

Le ciraparantag pourrait être l'agent de réversion universel grâce à une simple injection en bolus avec une action rapide. Cependant d'autres études sont nécessaires.

C. Discussion – Autres agents de réversion comparés à idarucizumab dans la prise en charge de l'AVC ischémique

1. Données des essais cliniques

Contrairement à l'étude RE-VERSE AD⁴⁴, qui a inclus des patients nécessitant une chirurgie urgente (Groupe B), l'étude ANNEXA-4⁷² n'a évalué l'andexanet alfa que dans les situations hémorragiques. Ainsi, aucune donnée dans l'AVC ischémique avant une thrombolyse n'est disponible avec l'andexanet alfa.

De plus, le mode d'administration de l'andexanet alfa n'est pas optimal en cas d'AVC ischémique. En effet, lorsqu'un patient présente un AVC, il faut agir vite pour administrer le thrombolytique dans les 4,5 heures après le début des symptômes. Or avec l'andexanet alfa, il s'agit d'un bolus suivi d'une perfusion IV de deux heures permettant de reverser l'effet de l'AOD. En cas d'AVC, ce mode d'administration nécessite plus de temps, comparée à une administration IV (bolus ou perfusion) d'idarucizumab en quelques minutes.

2. Recommandations et données en vie réelle

Le traitement thrombolytique ne peut pas être administré dans les 24 heures après la dernière prise d'un AOD en raison d'une concentration plasmatique trop élevée (prolongée en cas d'insuffisance rénale) et donc d'un risque hémorragique trop important : balance bénéfice/risque défavorable.

Pour le dabigatran, il existe un agent de réversion rapide et efficace mais pour les antiXa, il reste à démontrer si la même approche est sûre et efficace avec l'andexanet alfa.

Après recherche dans les différentes bases de données disponibles, aucunes données concernant l'utilisation d'un agent de réversion d'un AOD avant thrombolyse, hors idarucizumab pour le dabigatran (de nombreux rapports de cas sont publiés dont certaines cités dans la Partie II), n'a pu être retrouvée.

L'andexanet alfa, pourrait être suggéré pour la neutralisation pré-thrombolyse dans les mêmes conditions que l'idarucizumab pour le dabigatran, mais ce produit n'est pas

disponible au moment de la rédaction de ce mémoire (AMM européenne conditionnelle mais pas de commercialisation).

Pour rappel, les recommandations européennes (EHRA) et françaises (SFNV), ne mentionnent pas la possibilité d'utiliser un agent de réversion pour les anti-Xa avant thrombolyse.

De plus, l'administration de ce médicament est associée à un signal biologique pro-thrombotique (augmentation transitoire des D-dimères et peptide d'activation de la prothrombine). Pour cette raison, à ce jour son utilisation dans la prise en charge des AVC ischémiques est inconcevable sans des données spécifiques à cette situation.

Jusqu'à ce que la tolérance d'andexanet alfa soit prouvée, il est contre-indiqué de la même manière que les médicaments procoagulants (complexe de prothrombine concentrés, activés ou non activés).

Si malheureusement le patient à une concentration en AOD > 50ng/mL d'antiXa, il ne pourra pas être thrombolysé et aura une réelle perte de chance avec un risque élevé de séquelle post-AVC.

Conclusion

En France, l'AVC est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité. L'AVC ischémique est la principale complication de la FA, caractérisé par sa fréquence et sa sévérité. Le poids des AVC sur le système de santé est considérable.

D'après les différents essais cliniques, l'AVC ischémique reste de 1 à 2% par an chez les patients atteints de FA malgré un traitement anticoagulant. Plusieurs causes sont possibles : mauvaise observance au traitement, hypertension non contrôlée, maladie cardio-vasculaire athéroscléreuse/ athérosclérose ...

Il est donc indispensable de pouvoir les prendre en charge lors de leurs survenus avec une complexité plus importante lorsque le patient est déjà sous anticoagulant.

La thrombolyse intraveineuse avec rt-PA est le traitement recommandé en première ligne de reperfusion lors d'un AVC ischémie aiguë. Cependant, en raison du risque potentiellement accru des saignements, une anticoagulation orale efficace constitue une contre-indication stricte. La réversion de l'activité anticoagulante est alors une urgence vitale.

L'idarucizumab est approuvé pour la réversion du dabigatran en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital, et également avant les interventions urgentes nécessitant une hémostase normale. L'idarucizumab peut ainsi être utilisé dans cette dernière situation afin de rendre ces patients éligibles à une thrombolyse intraveineuse.

La réversion des effets anticoagulants du dabigatran est atteinte en quelques minutes après administration de l'idarucizumab, fragment Fab humanisé d'un monoclonal anticorps qui se lie spécifiquement au dabigatran avec une affinité très élevée. Cet agent de réversion a été approuvé par Food and Drug Administration (FDA) et European Medicines Agency (EMA) en 2015 et est disponible dans le monde entier.

À ce jour, les données sur l'utilisation, l'efficacité clinique et la sécurité de l'idarucizumab chez patients présentant un AVC ischémique sous dabigatran sont de plus en plus décrites dans des observations de cas, des registres et des revues de la littérature avec de très bons résultats en termes d'efficacité et de tolérance.

D'ailleurs les recommandations européennes et françaises mettent en avant l'utilisation de l'idarucizumab en cas d'AVC ischémique.

On peut regretter qu'aucune donnée clinique ou post AMM ne soient disponibles sur l'utilisation d'un agent de réversion avant thrombolyse pour les autres AOD anti-Xa.

De mon point de vue, étant donné les résultats d'efficacité (cliniques et en vie réelle), avec la disponibilité d'un agent de réversion depuis plus de 4 ans et notamment de bons résultats dans la prise en charge des AVC ischémiques avant thrombolyse, le dabigatran semble être un traitement de choix en première intention dans la stratégie thérapeutique.

Références

1. Samama M-M et collaborateurs. *Hémorragies et thromboses - Du diagnostic aux traitements*. Edition Masson. 2^{ème} édition. Novembre 2008.
2. Wordpress. Exploration de l'hémostase en pratique dentaire. [En ligne] 5 juin 2013. <https://votredentiste.wordpress.com/2010/10/11/exploration-de-lhmostase-en-pratique-dentaire/>
3. Schved J. F., « Physiologie de l'hémostase », Faculté de Médecine Montpellier - Nîmes, Janvier 2007.
4. Elalamy I. Cibles et mode d'action des nouveaux Antithrombotiques. *Actualité thérapeutique*. Vol. 13, n° 2, mars-avril 2007. P 89-101.
5. Gouault-Helmahn M. *Aide-mémoire d'hémostase*. Médecine-Sciences Flammarion 2006. p 3-25.
6. Université Pierre & Marie Curie - La science à Paris. Génétique - détection indirecte. [En ligne] 8 juin 2013. Figure 8-9 : Cascade de la coagulation. www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/applications/indirecte.html.
7. Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008; 29 (2): p 155-65
8. Boehringer Ingelheim. Résumé des Caractéristiques du produit (RCP). dabigatran etexilate. (Pradaxa). Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
9. Sorbera, L.A., Bozzo, J., Castaner, J. Dabigatran/Dabigatran etexilate. *Drugs Future* ; 2005 ; 30 (9) : p 877-885.
10. Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins: Fibrillation atriale. Février 2014.
11. Le Heuzey JY. *Presse Medicale*. 2008; 37: p 821-826
12. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011 Feb; 104(2): p 115-24.
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov; 18(11): p 1609-1678.
14. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/accident-vasculaire-cerebral-avc>
15. Avis commission Transparence HAS - Pradaxa – février 2018.
16. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010 Oct; 12(10): p1360-420.
17. Donnée interne Boehringer Ingelheim. Etude (non publiée) visant à estimer l'impact en France de l'utilisation de Pradaxa® dans la prévention des AVC chez les patients présentant une FA a été réalisée par l'équipe de G. de Pouvourville (Chaire ESSEC Santé).
18. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009 May; 157(5): p 805-10, 810.e1-2.

19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, M.B., Phil Ch.B. Dabigatran versus warfarine in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: p 1139-51.
20. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010 Dec; 9 (12): p 1157-1163.
21. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2016 Jun 16; 353: i3189
22. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2017 Feb 10;356: j510.
23. Avis de la Commission de Transparence du 24/01/2018 et du 25/07/2018. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234.pdf
24. Blin P, Dureau-Pournin C, Cottin Y. Comparative Effectiveness and Safety of Standard or Reduced Dose Dabigatran vs. Rivaroxaban in Non-valvular Atrial Fibrillation. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Jun; 105 (6): p 1439-1455.
25. Mas J-L. Accident vasculaire cérébral. Unité 894 Inserm/Université Paris Descartes. Dossier Inserm. Octobre 2013.
26. Li L, Yiin GS, Geraghty OC. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *The Lancet Neurology.* September 2015. 14, 9, p 903-913
27. HAS. Ensemble, améliorons les pratiques de prise en charge de l'Accident vasculaire cérébral. Bilan 2010-Etape 1.
28. Résultats nationaux campagne 2017- données 2016. Prise en charge de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) du 19/12/2017.
29. The National institute of neurological disorders and stroke rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333 : 1581–7.
30. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, *et al.* Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995 Oct 4;274(13):1017-25.
31. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1317-29.
32. Rapport Fery-Lemonnier. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France : Synthèse du rapport. Juin 2009. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avc_-_synthese_seule_rapport_final_-_vf.pdf
33. Boehringer Ingelheim. Résumé des Caractéristiques du produit (RCP). altéplase. (Actilyse). Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

34. M. Mazighi, C. Cognard. Précaunisations de la SFNV: Place de la thrombectomie mécanique dans la prise en charge a la phase aiguë de l'infarctus cérébral par occlusion des artères de la circulation antérieure. Juillet 2015.
https://docs.wixstatic.com/ugd/47ae18_0f496cc8c1c043bdaab88e3ea93ae895.pdf
35. Organisation de la prise en charge précoce de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu par thrombectomie mécanique. Juillet 2018. HAS 2018.
36. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation*. 2015; 132: p 2412-2422
37. Schiele F, Van Ryn J, Canada K. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013; 121: p 3554–62
38. Glund S, Moschetti V, Norris S. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015 May; 113 (5): p 943-51.
39. Glund S, Stangier J, Schmohl M. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015 Aug 15; 386 (9994):680-90.
40. Van Ryn J, Litzenburger T, Schurer J. Reversal of anticoagulant activity of dabigatran and dabigatran-induced bleeding in rats by a specific antidote (antibody fragment). *Circulation* 2012; 126: A9928.
41. Grottko O, Van Ryn J, Spronk HMH. Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Critical Care*. 2014;18: R27
42. ClinicalTrials.gov NCT02028780:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02028780?view=results>
43. Glund S, Stangier J, Van Ryn J. Effect of age and renal fonction on Idarucizumab pharmacokinetics and Idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. *Clin Pharmacokinet*. 56, 41-54.
44. Pollack CV, Reilly PA, Van Ryn J. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3; 377 (5): p 431-441.
45. ANSM- Boehringer Ingelheim France. Protocole d'utilisation thérapeutique PUT ATU cohorte idarucizumab. 06.11.2015 - Version 1
46. Elalamy I, Crisan O, Gruenenfelder F, Early-access programme in emergency care: idarucizumab use for rapid dabigatran reversal in critical care patients. *Eur J Emerg Med*. 2019. 26 (3), p 229 – 230.
47. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Praxbind – Juin 2018.
48. Van Ryn J, Schurer J, Fischer D. No influence of dabigatran or its specific reversal agent, idarucizumab, on rTPA-induced thrombolysis of clots in human plasma: an in vitro study. Presented at: *41st International Stroke Conference 2016 and State-of-the-Science Stroke Nursing Symposium*, Los Angeles, 16 - 19 Feb 2016. *Stroke* 2016; 47 (Suppl 1): Abstract WP73.
49. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany-Updated series of 120 cases. *Int J Stroke*.

2020 Jan 19.

50. Diener HC, Kermer P, Eschenfelder C. Reversal of dabigatran by idarucizumab in ischaemic stroke prior to thrombolysis - Germany National Case Collection. Presented at: *3rd Annual Conference of the European Stroke Organisation (ESO)*, Prague, 16 - 18 May 2017. *Eur Stroke J* 2017; 2 (Suppl 1): p 455.
51. Schaefer N, Müller A, Wüllner U. Systemic thrombolysis for ischemic stroke after antagonizing dabigatran with idarucizumab - a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(8): p e126-e127
52. Turine G, Peeters A, Hermans C. Intravenous thrombolysis after reversal of dabigatran by idarucizumab: a moment to be a pioneer. *Neurologica Belgica* 2017. 2017 Sep; 117(3): p 753-755.
53. Vosko MR, Bocksrucker C, Drwiła R. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergencies in dabigatran-treated patients: a series of 11 cases. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43(3): p 306-317.
54. Evrard *et al.* Stroke thrombolysis in anticoagulated patients: interest of idarucizumab. *Acta Cardiologica*. 2019
55. Berrouschot J, Stoll A, Hogh T. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in a Stroke Patient Receiving Dabigatran Anticoagulant After Antagonization With Idarucizumab. *Stroke*. 2016 Jul; 47(7): p 1936-8.
56. Cappellari M, Forlivesi S, Squintani GM. Intravenous thrombolysis for stroke after Dabigatran reversal with Idarucizumab: an update. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 May; 43 (4): p 528-529.
57. Bissig D, Manjunath R, Traylor BR. Acute Stroke Despite Dabigatran Anticoagulation Treated with Idarucizumab and Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Jun ; 26 (6): e 102-e104.
58. Agosti S, Casalino L, Rocci E. Successful intravenous thrombolysis for ischemic stroke after reversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab: a case report. *J Med Case Rep*. 2017 Aug 15; 11(1): 224.
59. Pikija S, Sztrihá LK, Sebastian Mutzenbach J. Idarucizumab in Dabigatran-Treated Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Alteplase: A Systematic Review of the Available Evidence. *CNS Drugs*. 2017 Sep; 31 (9): p 747-757.
60. Baule A, Cabigiosu F, Zanda B. Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke after Idarucizumab for Dabigatran Etextilate Reversal in Elderly: A Case Report. *J Vasc Interv Neurol*. 2018 Nov; 10(2): p 15-17
61. Diener HC, Bernstein R, Butcher K. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Int J Stroke*. 2017; 12:9-12.
62. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation". *European Heart Journal*. 2018, Apr 21; 39 (16): p 1330-1393.
63. Touzé E, Gruel Y, Gouin-Thibault I. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants. *Eur J Neurol*. 2018 May; 25(5):747-e52.
64. Chausson N, Soumah D, Aghasaryan M. Reversal of Vitamin K Antagonist Therapy Before Thrombolysis for Acute Ischemic. *Stroke*. 2018 Oct; 49 (10): p 2526-2528.

65. Gendron N, Gay J, Lemoine M. Usefulness of initial plasma dabigatran concentration to predict rebound after reversal. *Haematologica*. 2018 May; 103(5): e226–e229.
66. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013; 19: p 446–51.
67. Milling TJ Jr, Kaatz S. Preclinical and clinical data for factor xa and “universal” reversal agents. *Am J Emerg Med*. 2016; 34: p 39–45.
68. Crowther M, Kitt M, Lorenz T. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors. *Thromb Haemost*. 2013; 11 Abstract AS 20.21.
69. Crowther M, Lu G, Conley P, et al. Sustained reversal of apixaban anticoagulation with andexanet alfa using a bolus plus infusion regimen in a phase 2 placebo controlled trial. *Eur Heart J*. 2014; 35 Abstract P738.
70. Crowther M, Levy GG, Lu G. A phase 2 randomized, double blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of edoxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), a universal antidote for factor Xa (fXa) inhibitors. *Blood*. 2014; 124, Abstract 4269.
71. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17; 373(25): p 2413-24.
72. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4; 380 (14): p 1326-1335.
73. Laulicht B, Bakhru S, Jiang X. Antidote for new oral anticoagulant: mechanisms of action and bind specificity PER977. *J. Thromb. Haemost*. 11, 75.
74. Ansell JE, Laulicht B, Bakhru S. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thromb Res*. 146: 113-8.
75. Bakhru S, Laulicht B, Jiang X. Reversal of anticoagulant-induced bleeding in external and internal bleeding models by PER977, a small molecule anticoagulant antidote. *Circulation*. 2014; 130 Abstract 19361.
76. Laulicht B, Bakhru S, Lee C, et al. Small molecule antidote for anticoagulants. *Circulation*. 2012; 126 Abstract A11395.
76. Costin J, Ansell J, Laulicht B. Reversal agents in development for the new oral anticoagulants. *Postgrad Med* 126, p 19-24

ROCHERAN, Gaëlle
Praxbind® (idarucizumab), premier agent de réversion disponible d'un anticoagulant oral direct. Focus sur son utilisation en cas de thrombolyse lors de la survenue d'un AVC ischémique chez les patients traités par Pradaxa® (dabigatran etexilate)

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie
Université de Picardie Jules Verne

2020

Mots clés : idarucizumab, dabigatran etexilate, réversion, thrombolyse, AVC

RESUMÉ

En France, l'AVC est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité. L'AVC ischémique est la principale complication de la Fibrillation Atriale (FA), caractérisé par sa fréquence et sa sévérité.

D'après les différents essais cliniques, l'AVC ischémique survient dans 1 à 2% par an chez les patients atteints de FA malgré un traitement anticoagulant.

Il est donc indispensable de savoir gérer leurs survenus avec une complexité plus importante lorsque le patient est déjà sous anticoagulant.

La thrombolyse intraveineuse avec rt-PA est le traitement recommandé en première ligne de reperfusion lors d'un AVC ischémie aiguë. La réversion de l'activité anticoagulante est alors une urgence vitale.

L'idarucizumab est notamment approuvé avant les interventions urgentes nécessitant une hémostase normale telle qu'une thrombolyse intraveineuse.

À ce jour, les données sur l'utilisation, l'efficacité clinique et la sécurité de l'idarucizumab chez patients présentant un AVC ischémique sous dabigatran sont de plus en plus décrites dans des observations de cas, des registres et des revues de la littérature.

Des recommandations européennes et françaises mettent en avant l'utilisation de l'idarucizumab en cas d'AVC ischémique. Néanmoins la mise en place de protocoles locaux avec les différents cas de figures sont indispensables.

JURY

Président : Mme DEMAILLY Catherine (PhD)

Membres : Madame TRAN Thao (PhD) et Monsieur BERNARD Matthieu (PhD)