

# ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : NOUVEAUX ANTAGONISTES ET RÉVERSION EN URGENCE

**Anne Godier (1,2), Anne-Céline Martin (2,3), Nadia Rosencher (4), Sophie Susen (5)**

(1) Service d'anesthésie réanimation, Fondation Adolphe de Rothschild, Paris

(2) INSERM UMRS 1140, Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes, Paris

(3) Service de Cardiologie, HIA Val de Grâce, Paris

(4) AP-HP, Hôpital Cochin, Service d'Anesthésie-Réanimation, Paris,

(5) Hôpital universitaire, Université Lille Nord de France, pôle d'hématologie et de transfusion, Lille

## INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont été développés pour remplacer les anti-vitamines K (AVK) dans leurs principales indications, incluant la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans la fibrillation atriale (FA) et la prévention et le traitement des événements thromboemboliques veineux. Des essais cliniques de grande envergure ont établi leur efficacité dans ces indications et ont conduit à leur mise sur le marché mondial [1]. Trois AOD sont disponibles en France en 2016 : un anti-thrombine, le dabigatran etexilate (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim) et deux anti-Xa directs, le rivaroxaban (Xarelto®, Bayer), et l'apixaban (Eliquis®, BMS-Pfizer). Un troisième anti-Xa, l'edoxaban s'apprête à être commercialisé.

La prescription croissante de ces molécules s'associe à des accidents hémorragiques. Or la gestion de ces hémorragies est encore mal établie, les données publiées sont fragiles, les algorithmes de prise en charge sont extrapolés de données animales ou d'études chez le volontaire sain et la place des antidotes est à préciser.

### 1. RISQUE HÉMORRAGIQUE DES AOD

Les AOD exposent, comme tous les antithrombotiques, à des complications hémorragiques, spontanées ou secondaires à un traumatisme, un surdosage ou une chirurgie urgente. Les essais pivots qui ont conduit à l'obtention des autorisations de mise sur le marché (AMM) ont montré que le risque d'hémorragie grave persistait avec les AOD. La méta-analyse des 4 essais randomisés menés chez des patients traités pour une FA a conclu que les AOD entraînaient autant d'hémorragies graves que les AVK [1]. Cependant, le profil de saignement est

différent : les AOD réduisent l'incidence des hémorragies intracrâniennes, et en particulier des AVC hémorragiques ; à l'inverse, ils s'associent à une augmentation des hémorragies digestives.

## 2. MOYENS DE RÉVERSION DES AOD

### 2.1. AGENTS HÉMOSTATIQUES

Trois agents hémostatiques non spécifiques sont proposés en cas d'hémorragie grave associée aux AOD [2]. Il s'agit des concentrés de complexe prothrombinique non activé (CCP, correspondant aux anciens PPSB) ou activé (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity ou FEIBA®) et du facteur VII activé recombinant (rFVIIa). Si les CCP et le rFVIIa ont été les premiers à être suggérés, le FEIBA® est aujourd'hui intégré aux recommandations internationales, séduisant par l'association de facteurs de coagulation sous forme active et non active.

L'efficacité des agents hémostatiques est mal établie. Ils n'ont pas fait l'objet d'essai clinique et n'ont été évalués qu'in vitro, chez l'animal ou le volontaire sain. Marlu et al. sont l'un des premiers à avoir suggéré l'intérêt des CCP, activé ou non : ex vivo les CPP permettent une sur-correction du potentiel endogène de thrombine abaissé par le dabigatran ou le rivaroxaban [3]. Mais par la suite, Lee et al. a été moins optimiste [4] : son analyse détaillée des 11 études animales et des 2 essais chez l'homme évaluant l'efficacité de ces agents hémostatiques pour reverser les AOD conclut à une grande hétérogénéité des résultats et souligne la difficulté de les interpréter. Selon l'agent hémostatique et l'AOD testés, on observe une correction partielle ou complète de certains paramètres de tests d'hémostase, tandis que chez l'animal les résultats sur la réduction du saignement sont contradictoires. Enfin, l'absence de corrélation entre la correction de paramètres biologiques d'hémostase et le contrôle du saignement rend difficile toute conclusion formelle sur l'efficacité d'un agent hémostatique en cas d'hémorragie. L'argument le plus fort en faveur des CCP provient d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle menée chez 110 volontaires sains traités par edoxaban à doses thérapeutiques [5]. Ils recevaient des CCP à différentes doses (10, 25 ou 50 UI/kg) avant de subir une biopsie cutanée. Les CCP avaient un effet dose-dépendant et la plus forte dose testée normalisait la durée du saignement. Cependant, elle n'avait qu'un effet partiel sur le volume de saignement.

Les agents hémostatiques exposent à un risque thrombotique potentiel, non évalué dans ces situations spécifiques. Le rFVIIa est le plus thrombogène. Utilisé hors AMM, il est associé à des complications thrombotiques, surtout artérielles, d'autant plus fréquentes que les sujets sont âgés [6].

Pour ces raisons, en cas de tentative de neutralisation, le choix se porte aujourd'hui vers les CCP, activé ou non. Dans le registre français GIHP-NACO [7] qui inclut 219 hémorragies graves survenues chez des patients traités par rivaroxaban et dabigatran, des CCP, activés ou non, étaient administrés à 38 % des patients, ce qui était suivi dans 42 % des cas d'un arrêt du saignement. A noter que 1 patient sur 5 avait une concentration basse en AOD au moment de l'hémorragie. A 30 jours, 9 % des patients avaient développé un événement cardiovasculaire. La méthodologie du registre, et en particulier l'absence de groupe contrôle, ne permet pas de conclure à l'efficacité des CCP dans cette situation mais ces données suggèrent que les hémorragies graves pourraient être en partie contrôlées avec ces agents hémostatiques et justifient leur place dans la stratégie thérapeutique.

## 2.2. ANTIDOTES

### 2.2.1. DARUCIZUMAB

L'idarucizumab (Praxbind®) est l'antidote spécifique du dabigatran etexilate. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé et purifié qui présente des similarités structurales avec la thrombine. Il se lie spécifiquement au dabigatran avec une très forte affinité, approximativement 300 fois plus puissante que l'affinité du dabigatran pour la thrombine et neutralise ainsi ses effets anticoagulants. Sa demi-vie est courte, estimée à 45 min (demi-vie terminale de 10 h). D'après les études chez le volontaire sain, l'idarucizumab n'active pas la coagulation puisqu'il n'a pas d'effet sur les tests de coagulation, il est bien toléré et n'entraîne pas de réaction immunogène [8, 9]. Chez le cochon recevant du dabigatran, l'antidote diminue le saignement secondaire à un traumatisme hépatique et réduit la mortalité [10].

La publication des résultats intermédiaires de RE-VERSE AD a augmenté l'intérêt porté à l'idarucizumab [9]. Dans cette étude prospective en ouvert, non randomisée et non contrôlée, l'antidote était administré à la dose de 5 g à des patients traités par dabigatran et présentant une hémorragie menaçant le pronostic vital, ou nécessitant une chirurgie urgente. L'efficacité était jugée sur un critère biologique, le pourcentage maximum de réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran, évalué sur le temps de thrombine dilué (TTd) ou le temps d'écarine (ECT), dans les 4 heures suivant l'administration d'idarucizumab. Les résultats étaient excellents : la médiane de pourcentage maximum de réversion était de 100 % (IC95 % 100-100) pour le TTd ou l'ECT, dans les 2 groupes et la concentration de dabigatran libre était inférieure au seuil de 30 ng/ml à la 4<sup>ème</sup> heure chez 97 % des patients. Néanmoins, ces résultats soulèvent des questions. L'effet de l'idarucizumab semble transitoire : les concentrations de dabigatran libre ré-augmentent rapidement et sont supérieures au seuil de détection dans 21 % des cas 24 h après l'administration de l'antidote, possiblement à la suite d'une redistribution du dabigatran du secteur extravasculaire vers le secteur intravasculaire. Ce point pose problème lorsque la normalisation de l'hémostase est nécessaire pendant plusieurs heures. De plus, près d'un quart des patients a reçu l'antidote alors qu'ils n'étaient pas anticoagulés puisque leur TTd initial était normal. Cette observation soulève la question de la sélection des patients candidats à l'antidote et oppose deux stratégies : perdre le temps d'un dosage de la concentration en dabigatran pour ne l'administrer qu'aux patients qui pourraient en tirer un bénéfice ou administrer dans 25 % des cas inutilement un antidote coûteux et exposant à des effets secondaires potentiels. Enfin et surtout, cette étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité clinique de l'antidote. Le critère de jugement n'est que biologique, il n'y a pas de groupe contrôle, la majorité des 39 actes invasifs était à risque hémorragique bas ou intermédiaire, 18 patients (20 %) sont décédés, dont 5 d'hémorragie fatale, suggérant que, chez ces patients, l'antidote a échoué à réduire le saignement suffisamment rapidement pour prévenir le décès. L'analyse finale de RE-VERSE AD, une fois les 300 patients inclus, et les essais à venir permettront d'établir l'efficacité de l'idarucizumab sur l'hémorragie et la mortalité.

Au total, les premières données disponibles, issues d'études réalisées par l'industriel, suggèrent que l'idarucizumab corrige immédiatement la coagulation des patients traités par dabigatran, sans interférer avec d'autres cibles. L'idarucizumab a ainsi eu l'AMM européenne en décembre 2015. Il est indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran quand une réversion rapide de ses effets anticoagu-

lants est requise pour une procédure invasive urgente ou en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital. La posologie est de 5 g, sans ajustement lié à l'âge, la fonction rénale ou hépatique. Il n'a ni contre-indication ni interaction médicamenteuse rapportée. Il expose potentiellement au développement d'anticorps, qui limiterait alors son utilisation répétée.

### 2.2.2. ANDEXANET ALPHA

L'andexanet alpha (PRT064445) est l'antidote dont le développement est le plus avancé pour les anti-Xa [11]. C'est un FXa recombinant modifié, qui présente une haute affinité pour les inhibiteurs directs du FXa mais également les complexes héparines-antithrombines et le fondaparinux mais qui est dépourvu d'activité catalytique. Après des études in vitro, chez l'animal et chez le volontaire sain, deux essais dits de phase 3, bien qu'avec des critères de jugement biologiques et non cliniques ont été récemment publiés dans le NEJM et confirment l'efficacité biologique de l'andexanet alpha à reverser l'apixaban (ANNEXA-A) et le rivaroxaban (ANNEXA-R) chez des volontaires sains âgés de 50 à 75 ans [11]. Dans la première, 24 sujets ont été randomisés pour recevoir un bolus d'andexanet alpha ou un placebo, après avoir pris de l'apixaban. L'efficacité a été évaluée sur l'activité anti-Xa, la concentration plasmatique et la génération de thrombine. Les résultats sont excellents : l'activité anti-Xa, mesurée entre deux et cinq minutes après le bolus, a été réduite de 94 % par rapport au placebo. La totalité des patients recevant l'andexanet alpha a eu une diminution d'au moins 90 % de cette activité, dès la deuxième minute. La concentration plasmatique d'apixaban libre est passée sous le seuil de détection d'un effet thérapeutique quasi instantanément et la génération de thrombine est revenue à son niveau basal, c'est-à-dire avant anticoagulation. Néanmoins, du fait de sa demi-vie courte d'environ 1 heure (demi-vie terminale de 6 h), l'effet de l'andexanet alpha est transitoire : la concentration en apixaban redevient supérieure au seuil de détection dès la trentième minute après son administration et rejoint celle des individus n'ayant pas reçu d'antidote à la deuxième heure. Cet effet très transitoire est problématique lorsque la normalisation de l'hémostase est nécessaire pendant plusieurs heures. Ces observations ont justifié l'évaluation d'un autre schéma thérapeutique associant une perfusion continue de 120 minutes après le bolus. Celle-ci permet de maintenir les effets neutralisants pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à 1 à 3 heures après. Des résultats similaires ont été obtenus avec le rivaroxaban dans l'étude ANNEXA-R [11]. Concernant la sécurité, l'andexanet alpha s'accompagnait dans ces études d'un effet procoagulant biologique, sans traduction clinique. Une étude de phase 3b/4, ANNEXA-4, évaluant cette fois l'efficacité et la sécurité de l'andexanet alpha sur des critères cliniques chez des patients traités par apixaban, rivaroxaban ou edoxaban présentant une hémorragie grave est en cours. Les données publiées avec l'andexanet alpha sont donc encourageantes mais des données complémentaires sont nécessaires, sur son efficacité et sa sécurité, en particulier concernant de potentiels effets procoagulants et immunogènes.

### 2.2.3. ARIPAZINE

L'aripazine (PER977, ciraparantag®) est le troisième antidote en cours de développement. Il s'agit d'une petite molécule cationique capable de se lier de façon non-covalente à différents anticoagulants, les inhibiteurs directs du FXa et de la thrombine, le fondaparinux, les HBPM et de les inhiber. Les études in vitro ont montré son efficacité à inhiber l'apixaban, le rivaroxaban et l'enoxyparine.

Chez des rats exposés à un surdosage en dabigatran, rivaroxaban, apixaban, ou edoxaban, l'arizapine réduit le saignement de plus de 90 %. Les études de phase 2 confirment ces résultats. Chez le volontaire sain, un bolus de 300 mg d'aripazine normalise les temps de coagulation allongés par 60 mg d'edoxaban [12]. Cet effet reste stable au-delà de 24 heures. Contrairement à l'andexanet alpha, aucun signal procoagulant n'a été détecté avec l'aripazine. Le mystère demeure quant à son mécanisme d'action, d'autant que les données disponibles se limitent à des abstracts et à une lettre, et il est difficile de comprendre comment ce composé peut lier spécifiquement des anticoagulants structurellement si différents, sans interférer avec d'autres molécules et en particulier les facteurs de coagulation. Cependant, cette molécule a obtenu l'approbation de la FDA pour poursuivre son développement selon une procédure accélérée et un essai de phase 3 évaluant l'efficacité de l'aripazine à réverser l'edoxaban a été annoncé.

### 2.3. AUTRES MOYENS DE NEUTRALISATION DES AOD

#### 2.3.1. DIALYSE

L'hémodialyse n'a d'intérêt que pour le dabigatran [2], sa liaison aux protéines plasmatiques étant relativement faible (35 %). Une étude de phase 1, réalisée sur 7 patients dialysés chroniques a montré que 4 heures d'hémodialyse réalisée avec un débit sanguin de 200 ou de 400 ml/min permettait de réduire la concentration de dabigatran de 49 et 59 % respectivement. La fin de la dialyse était marquée par une redistribution du dabigatran, qui était néanmoins peu importante (16 %).

#### 2.3.2. CHARBON ACTIF

L'utilisation de charbon actif permet de limiter l'absorption des AOD et semble avoir un effet prolongé [2]. Une étude réalisée chez des volontaires sains montre que son administration jusqu'à 6 heures après la prise d'apixaban permet encore de réduire les concentrations plasmatiques. Un cas clinique rapporte que donné 3 heures après une intoxication volontaire par 98 comprimés de 20 mg de rivaroxaban, le charbon actif réduit de moitié la concentration en rivaroxaban à la 4<sup>ème</sup> heure. Le charbon est également une option pour le dabigatran. La dose proposée est de 1 g/kg.

## 3. DÉTERMINANTS DE LA RÉVERSION DES AOD

### 3.1. CRITÈRES DE DÉCISION

La décision de réverser un AOD en cas d'hémorragie est une réflexion qui intègre plusieurs éléments :

- Leur efficacité : elle est mal établie puisqu'aucun essai clinique n'a montré qu'un de ces agents de réversion réduisait le saignement de patients traités par AOD. Celle des antidotes, en particulier de l'idarucizumab et de l'andexanet alpha, est soutenue par leurs mécanismes d'action, ce qui leur donne un avantage, mais la réapparition de l'anticoagulation après quelques heures est une limite à leur efficacité.
- La sécurité d'emploi des agents de réversion est peu documentée : les CCP, en particulier la formulation activée, exposent potentiellement à des complications thrombotiques. Le profil de sécurité des antidotes semble favorable mais ils n'ont été administrés qu'à peu de sujets au cours de leur développement. Des études de pharmacovigilance devront accompagner leur commercialisation, et sont déjà prévues, évaluant en particulier le risque immunologique, qui pourrait conduire à éviter les ré-expositions aux antidotes et à limiter leur usage.

- Le bénéfice attendu : l'efficacité incertaine des agents de réversion, leurs effets secondaires mal documentés et leur prix élevé conduisent à les réserver aux patients susceptibles d'en tirer un réel bénéfice, c'est-à-dire ceux qui à la fois présentent une hémorragie grave et sont réellement anticoagulés au moment de l'hémorragie. En effet, les hémorragies non graves peuvent être contrôlées de façon symptomatique, évitant d'exposer des patients à risque thrombotique à l'agent de réversion et à la correction soudaine de la coagulation. De plus, les patients traités par AOD ont des concentrations plasmatiques variables, dépendant de leurs caractéristiques individuelles, de l'heure de la dernière prise, des traitements associés et de leur observance thérapeutique. Ainsi 20 à 25 % des patients ont des concentrations basses au moment de l'accident hémorragique et ne nécessitent donc pas de réversion [7, 9]. Seule la mesure du niveau d'anticoagulation permet de sélectionner les patients susceptibles de tirer un bénéfice de la réversion en cas d'hémorragie grave.
- La disponibilité et le prix des agents de réversion : les agents hémostatiques sont commercialisés de longue date, mais le FEIBA® n'est pas disponible partout. Parmi les antidotes, seul l'idarucizumab peut être utilisé en pratique clinique aujourd'hui. Ces produits sont coûteux et la restriction de leur prescription à certains prescripteurs est un moyen d'en optimiser l'usage.

### 3.2. PLACE DE LA BIOLOGIE

Les dosages spécifiques des AOD permettent d'optimiser la prise en charge de l'hémorragie :

- En cas d'hémorragie grave, le dosage de l'AOD permet de trier les patients en deux groupes : ceux effectivement anticoagulés qui peuvent espérer un bénéfice de la réversion, et ceux pour qui la réversion n'a pas d'intérêt parce que la concentration en AOD est inférieure au seuil de sécurité hémostatique, évalué à 30 ng/ml. En cas d'usage des antidotes, le dosage de l'AOD permet d'évaluer l'efficacité biologique de la réversion en vérifiant que la concentration s'est effondrée après administration.
- La mesure de la concentration permet une estimation du risque hémorragique lié à l'AOD. Plus la concentration plasmatique est élevée et plus le risque hémorragique augmente. Des concentrations supérieures à 400 ng/ml sont associées à un sur-risque hémorragique important.

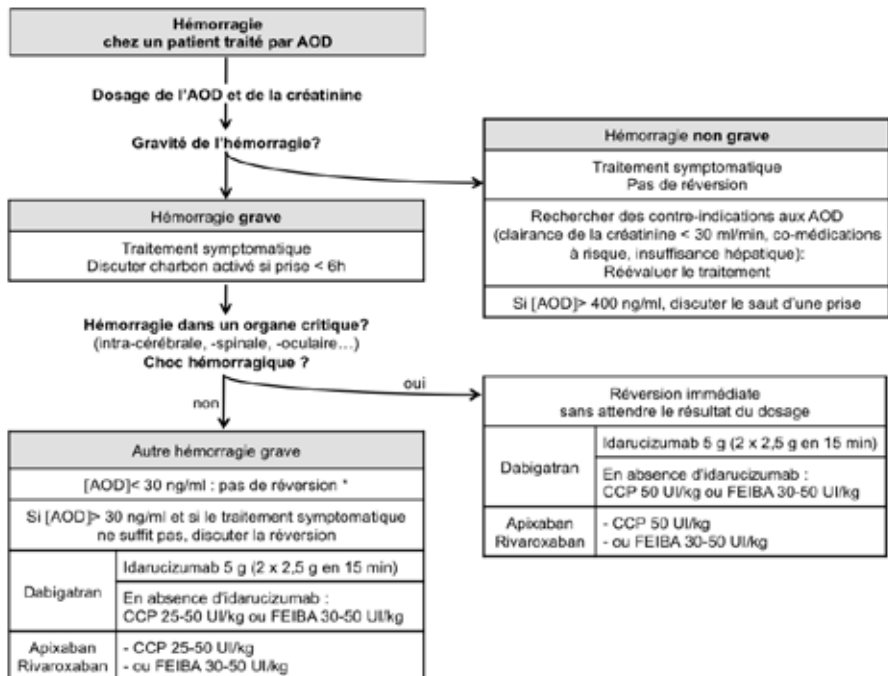
Seuls les dosages spécifiques des AOD permettent de répondre à ces questions. Leur généralisation et leur réalisation à toute heure sont donc nécessaires. Cependant, ils ne sont pas encore disponibles en routine dans tous les laboratoires de biologie. Le GIHP a proposé une solution dégradée en utilisant le TQ et le TCA [13]. Il s'agit d'une approche grossière qui a pour seul objectif d'identifier la présence ou non de l'AOD afin de trier les patients et non de déterminer le niveau d'anticoagulation. En effet, le TQ et le TCA sont modifiés par le dabigatran et le rivaroxaban de façon non spécifique et variable selon le réactif et le patient, ce qui interdit toute interprétation de l'intensité de l'anticoagulation ou la recherche d'un surdosage. Cependant, l'association d'un résultat normal de TQ et de TCA indique avec une probabilité suffisante pour la majorité des situations que la concentration résiduelle de dabigatran ou de rivaroxaban est faible, proche du seuil de sécurité hémostatique [14]. Le GIHP a donc proposé qu'en situation d'urgence, chez un patient traité par dabigatran ou de rivaroxaban, si les tests spécifiques ne sont pas disponibles, un TQ normal associé à un TCA normal permet de conclure que la concentration en AOD est très faible. Néanmoins, cette combinaison du TQ et

du TCA ne peut pas être utilisée pour l'apixaban, qui ne modifie que peu les tests d'hémostase usuels. Le TQ et le TCA peuvent être normaux alors même que le traitement curatif est équilibré [15]. Enfin, ces deux tests peuvent être anormaux alors même que les AOD sont éliminés si le patient présente des troubles de la coagulation liés à une pathologie associée, ou secondaires à la coagulopathie de l'hémorragie ce qui peut induire des erreurs de prise en charge.

Une alternative à l'utilisation du TQ et du TCA est celle de la mesure du temps de thrombine pour le dabigatran et le test chromogénique de l'activité anti-Xa des héparines, pour le rivaroxaban. Des valeurs normales témoignent d'une concentration en AOD très inférieure au seuil de sécurité, confirmant que les patients n'ont pas de sur-risque hémorragique lié à l'AOD.

#### 4. PROPOSITIONS DE PRISE EN CHARGE

En attendant l'actualisation des recommandations des sociétés savantes, une stratégie de prise en charge des hémorragies survenant chez les patients traités par AOD peut être proposée à partir des recommandations HAS sur les AVK [16], des propositions du GIHP pour la gestion des AOD [17] et des données sur les antidotes (Figure 1). Elle intègre le dosage systématique de la concentration en AOD dont l'argumentaire a été fait précédemment. L'interprétation de la concentration doit prendre en compte le nom de la molécule (dabigatran ou -xaban), la dose et le nombre de prises par jour, l'heure de la dernière prise, et la fonction rénale du patient, évaluée par la formule de Cockcroft and Gault.



**Figure 1** : algorithme de prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD

\* En absence de dosage spécifique, et en cas de traitement par dabigatran ou rivaroxaban, un TQ normal associé à un TCA normal permet de conclure que [AOD] < 30 ng/ml (non applicable à l'apixaban)

Devant une hémorragie associée aux AOD, il faut en premier lieu évaluer la gravité de l'hémorragie. Une hémorragie grave est définie selon la Haute Autorité de Santé par au moins un des critères suivants : hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels, instabilité hémodynamique, nécessité d'un geste hémostatique urgent, nécessité de transfusion de culots globulaires, localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose [16]. Ces hémorragies nécessitent que le patient soit hospitalisé. La prise en charge associe traitement symptomatique et traitement spécifique.

Les hémorragies survenant dans un organe critique (cerveau, moelle, œil) ou associées à un choc hémorragique non contrôlé doivent être distinguées. Leur prise en charge ne souffre aucun délai, et la réversion doit être réalisée immédiatement, sans attendre le résultat du dosage de l'AOD, pour en espérer un bénéfice.

Dans les autres hémorragies graves, la prise en charge est guidée par le résultat du dosage de l'AOD. Lorsque la concentration est inférieure à 30 ng/ml, l'AOD ne favorise pas le saignement. La réversion n'est donc pas indiquée. Si la concentration est supérieure à 30 ng/ml, l'AOD peut favoriser le saignement. Si le traitement symptomatique et les mesures hémostatiques locales sont insuffisants, la réversion des AOD est proposée [13, 17].

Le choix des agents de réversion dépend de leur disponibilité et de l'AOD :

- Pour les anti-Xa, en attendant les antidotes, le traitement recommandé repose sur les CCP (25-50 UI/kg) ou sur le FEIBA® (30-50 UI/kg) [13, 17].
- Pour le dabigatran, l'antidote spécifique a obtenu l'AMM européenne fin 2015, a été utilisée pendant quelques mois dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte et en avril 2016 était en attente de l'attribution d'un prix de commercialisation en France. Les indications définies par l'ATU étaient limitées aux hémorragies intracrâniennes, intraspinales, intra-oculaires ou rétro-orbitaires, aux hémorragies majeures non accessibles à un geste hémostatiques et au choc hémorragique. Les indications de l'AMM sont plus larges et incluent la réversion rapide du dabigatran en cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés. Dans les autres types d'hémorragies graves, et dans les situations où l'idarucizumab n'est pas disponible, la réversion est réalisée par les CCP ou le FEIBA®.

La place de l'idarucizumab est amenée à évoluer. Il est probable que son administration soit en partie guidée par les concentrations, pour en rationaliser l'usage. Ainsi, il pourrait être administré immédiatement, sans attendre le résultat du dosage, dans les hémorragies survenant dans un organe critique et dans le choc hémorragique tandis que dans les autres hémorragies graves, il ne sera administré que lorsque les mesures symptomatiques sont insuffisantes et que la concentration plasmatique en dabigatran est supérieure à 30 ng/ml.

Le traitement symptomatique correspond aux mesures conventionnelles non spécifiques de prise en charge de l'hémorragie, incluant le traitement de la cause de l'hémorragie : compression mécanique, traitement chirurgical ou endoscopique, embolisation, transfusion (et interruption du traitement). L'acide tranexamique, moyen médicamenteux non spécifique, peu onéreux et dénué d'effets indésirables graves doit être administré au plus vite, selon les recommandations internationales de prise en charge de l'hémorragie acquise, aux posologies habituellement utilisées (1 g en bolus puis 1 g en 8 heures) [18, 19].

Les hémorragies non graves représentent la situation la plus fréquente. Leur traitement est uniquement symptomatique, sans recours aux agents de réversion. La prise en charge comprend la recherche systématique d'un facteur de risque d'accumulation de l'AOD, incluant les co-médications et l'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou l'insuffisance hépatique sont des contre-indications aux AOD et doivent conduire à modifier le traitement anticoagulant. Une concentration d'AOD supérieure à 400 ng/ml est un signal d'alerte en cas d'hémorragie. Elle doit être interprétée en fonction de l'heure de la dernière prise et de la fonction rénale et pourra conduire au saut d'une prise d'AOD, afin de réduire transitoirement les concentrations et favoriser l'hémostase locale. Les modalités du traitement anticoagulant devront être réévaluées et l'éducation thérapeutique renforcée.

## CONCLUSION

Les stratégies de prise en charge des hémorragies associées aux AOD sont en pleine évolution avec le développement des antidotes, qui remplaceront sans doute les CCP, activés ou non, dans les protocoles de réversion. La commercialisation de l'idarucizumab, spécifique du dabigatran, est la première étape du changement. Cependant, les données publiées sur l'efficacité comme sur la sécurité des agents de réversion sont limitées. Les études à venir, l'expérience acquise et les données de la pharmacovigilance permettront de faire évoluer les propositions faites ici.

### Conflit d'intérêts

A Godier : CSL Behring, LFB, Octapharma, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Bayer Healthcare et Boehringer-Ingelheim

AC Martin : Boehringer-Ingelheim, Merck Serono

N Rosencher : Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Bayer Healthcare et Boehringer-Ingelheim

S Susen : CSL Behring, LFB, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Bayer Healthcare et Boehringer-Ingelheim

---

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
- [2] Godier A, Gouin-Thibault I, Rosencher N, Albaladejo P. [Management of direct oral anticoagulants for invasive procedures]. *J Mal Vasc*. 2015;40:173-81.
- [3] Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2012;108:217-24.
- [4] Lee FM, Chan AK, Lau KK, Chan HH. Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies. *Thromb Res*. 2014;133:705-13.
- [5] Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa JF, Dishy V, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation*. 2015;131:82-90.
- [6] Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2010;363:1791-800.

- [7] Pernod G, Albaladejo P, Samama C, Sie P, Bosson JL. Gihp-Naco Prospective Registry: Characterization and Care of Major Bleeding in Patients Treated By Direct Oral Anticoagulants. ASH Meeting. 2014.
- [8] Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015;113:943-51.
- [9] Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373:511-20.
- [10] Grottke O, Honickel M, van Ryn J, ten Cate H, Rossaint R, Spronk HM. Idarucizumab, a Specific Dabigatran Reversal Agent, Reduces Blood Loss in a Porcine Model of Trauma With Dabigatran Anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1518-9.
- [11] Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 2015;373:2413-24.
- [12] Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.* 2014;371:2141-2.
- [13] Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. [Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32:691-700.
- [14] Godier A, Martin AC, Leblanc I, Mazoyer E, Horellou MH, Ibrahim F, et al. Peri-procedural management of dabigatran and rivaroxaban: Duration of anticoagulant discontinuation and drug concentrations. *Thromb Res.* 2015;136:763-8.
- [15] Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Quenet S, Horellou MH, Laporte S, et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost.* 2014;111:240-8.
- [16] Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier - Recommandation pour la pratique clinique. HAS. 2008.
- [17] Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:382-93.
- [18] Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:270-382.
- [19] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2013;17:R76.