

Stratégies de neutralisation de l'effet des anticoagulants oraux directs : revue de la littérature

Georges Jourdi, Université Paris-Descartes, Sorbonne-Paris-Cité, Paris, France; Inserm UMR 1140, Faculté de pharmacie, Paris, France; Service d'hématologie biologique, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France

Bernard Le Bonniec, Université Paris-Descartes, Sorbonne-Paris-Cité, Paris, France; Inserm UMR 1140, Faculté de pharmacie, Paris, France

Isabelle Gouin-Thibault, Service d'hématologie biologique, CHU Pontchaillou, Rennes, France; CIC-Inserm 1414, Université de Rennes 1, France

Tirés à part : G. Jourdi
georges.jourdi@aphp.fr

Liens d'intérêts : I. Gouin-Thibault : participation à des réunions scientifiques pour Bristol Meyers Squibb, Bayer et Boehringer Ingelheim. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Strategies of neutralization of the direct oral anticoagulants effect: review of the literature

Xabans, dabigatran, antidote, agent pro-hémostatique, coagulation
Xabans, dabigatran, antidote, pro-hemostatic agent, coagulation

Depuis la commercialisation en 2008 des anticoagulants oraux directs (AOD), de nombreux agents neutralisant l'effet anticoagulant des inhibiteurs du facteur Xa (xabans) ou de la thrombine (dabigatran) sont en développement. L'idarucizumab est un antidote spécifique du dabigatran commercialisé depuis 2016. Un antidote des xabans, l'andexanet- α a obtenu très récemment l'autorisation de mise sur le marché par la *Food and drug administration* (FDA). D'autres antidotes des AOD sont en développement pré-clinique ou clinique, le plus avancé étant l'aripazine, en plus de la γ -thrombine S195A et du complexe GDFXa- α_2 M. Les concentrés de complexe prothrombinique activés ou non, font partie des agents pro-hémostatiques proposés pour la gestion des AOD en cas d'hémorragie

Résumé

Abstract

Many neutralizing agents of anticoagulant effect of factor Xa or thrombin inhibitors (xabans and dabigatran, respectively) have been developed since the commercialization of direct oral anticoagulants (DOAC) in 2008. Idarucizumab is a specific antidote of dabigatran commercialised since 2016. An antidote of xabans, andexanet- α , was very recently approved by the Food and Drug Administration (FDA). Other antidotes of DOAC are under pre-clinical or clinical development; the most advanced being the aripazine in addition to γ -thrombin S195A and GDFXa- α_2 M complex. Prothrombin complex concentrates activated or not, are part of the pro-hemostatic agents suggested for DOAC handling in case of haemorrhage or preceding urgent surgery or invasive

Pour citer cet article : Jourdi G, Le Bonniec B, Gouin-Thibault I. Stratégies de neutralisation de l'effet des anticoagulants oraux directs : revue de la littérature. *Hématologie* 2019 ; 25(5) : 233-247.
 doi : 10.1684/hma.2019.1490

doi: 10.1684/hma.2019.1490



ou avant chirurgie ou acte invasif urgent. D'autres agents pro-hémostatiques (FXa^{16L}, FX(a)-C, ^{super}FVa) sont actuellement en phase pré-clinique. L'efficacité de ces différents agents à neutraliser l'effet des AOD et à réduire la mortalité reste controversée au regard des résultats des études *in vitro*, *ex vivo*, précliniques et cliniques.

procedures. Other pro-hemostatic agents (FXa^{16L}, FX (a)-C, ^{super}FVa) are in pre-clinical stage. The efficacy of these different agents in DOAC reversal and mortality reduction is still controversial in the light of the sparse results of *in vitro*, *ex vivo*, pre-clinical and clinical studies.

Jusqu'en 2008, les médicaments anticoagulants oraux n'appartenaient qu'à la classe pharmacologique des antagonistes de la vitamine K (AVK), prescrits le plus souvent en relais de l'héparine non fractionnée (HNF), des dérivés hépariniques de bas poids moléculaire (HBPM) ou du fondaparinux (pentasaccharide de synthèse). Les HNF et HBPM, de même que le fondaparinux, sont des anticoagulants indirects augmentant l'affinité de l'antithrombine (AT), inhibiteur physiologique de la coagulation, pour le FXa et/ou la thrombine. Les AVK inhibent la vitamine K époxyde réductase impliquée dans le cycle de régénération de la forme réduite de la vitamine K, indispensable à la maturation post-traductionnelle hépatique des facteurs (F) vitamine K-dépendants : procoagulants (FII ou prothrombine, FVII ou proconvertine, FIX ou anti-hémophilique B et FX ou Stuart), mais aussi anticoagulants (protéine C et protéine S). L'arrivée sur le marché pharmaceutique à partir de 2008 des anticoagulants oraux directs (AOD) a été motivée par le souhait de disposer de médicaments à efficacité au moins équivalente aux traitements standards (AVK et dérivés hépariniques), mais avec une meilleure sécurité d'emploi et une plus grande facilité d'utilisation.

Les AOD sont des inhibiteurs directs, réversibles, compétitifs et sélectifs soit du FXa, libre ou lié au complexe prothrombinase, dénommés les xabans, soit de la thrombine, libre ou liée au réseau de fibrine ou à la thrombomoduline, dénommés les gatrans. Ils sont prescrits à dose fixe avec une (pour le rivaroxaban) ou deux (pour l'apixaban et le dabigatran) prises par jour. Ils présentent un délai d'action court, de 1 à 4 h, des demi-vies comprises entre 6 et 12 h et des concentrations plasmatiques maximales et minimales variables d'une molécule à l'autre et très étendues. Le dabigatran est éliminé principalement ($\approx 80\%$) par voie rénale, quant aux xabans, ils sont éliminés par voies rénales (27 % pour apixaban et 33 % pour rivaroxaban sous forme inchangée) et fécales. Toute diminution de la clairance rénale peut par conséquent entraîner une accumulation et donc majorer le risque hémorragique. Les AOD présentent par ailleurs des pharmacodynamies différentes variant en fonction des tests et réactifs utilisés. Le rivaroxaban affecte surtout le temps de Quick, alors que le dabigatran affecte plus significativement le temps de céphaline + activateur. Quant à l'apixaban, il interfère peu ou pas avec les tests de routine de la coagulation.

L'effet anticoagulant des AVK est neutralisé, en cas de surdosage, par administration de vitamine K₁ *per os* ou en IV et du concentré de complexe prothrombinique (CCP) en cas d'hémorragie grave associée [1]. L'efficacité du CCP est évaluée par mesure de l'INR (*index normalized ratio*) 30 min suivant son administration et celle de la vitamine K au moins 6 h après. Quant aux dérivés hépariniques, l'HNF est rapidement neutralisée par une injection intraveineuse de protamine, polypeptide chargé positivement. Les HBPM ne sont que partiellement neutralisés par la protamine (30 à 40 %) qui ne se lie qu'aux longues chaînes d'HBPM (> 18 sucres) et donc neutralise principalement leur activité anti-IIa et pas celle anti-Xa. De plus, la protamine seule a un effet anticoagulant en réduisant la vitesse d'activation du FV par la thrombine ou le FXa [2]. Elle n'est pas autorisée par la FDA (*Food and drug administration*) pour la neutralisation de l'effet des HBPM.

Les AOD ont commencé à supplanter les anticoagulants injectables et les AVK depuis 2008. Malgré un risque plus faible d'hémorragies intracrâniennes chez les

patients traités par AOD comparés à ceux sous AVK, le risque hémorragique persiste avec un taux annuel d'environ 3 % d'hémorragies majeures, 0,3 à 0,8 % d'hémorragies intracrâniennes et 0,2 à 0,33 % d'hémorragies fatales [3, 4]. En cas d'accident hémorragique mineur sous AOD (type épistaxis, ecchymoses, ménorragies), des mesures hémostatiques locales en plus de l'arrêt temporaire du traitement doivent être mises en place en priorité. Compte tenu de la demi-vie relativement courte des AOD, une stratégie de type *wait-and-support* peut être envisagée. Le temps est dans ce cas l'antidote le plus efficace des AOD. Lors d'hémorragies dans un organe critique ou induisant un choc hémorragique ou d'hémorragies majeures sous AOD, en plus de ces mesures qui ne sont pas suffisantes, une neutralisation de l'effet anticoagulant doit être envisagée.

De plus, environ 10 % des patients sous AOD nécessitent une intervention chirurgicale par an. Le risque hémorragique en péri-opératoire dépend du type de procédure, ainsi que d'autres facteurs de risque liés au patient, incluant les comorbidités et les comédications du patient. Ce risque peut être majoré par la présence d'AOD au moment du geste, notamment en cas de chirurgie ou d'actes invasifs urgents associés à un risque hémorragique élevé voire très élevé et ne pouvant pas être retardés (prise en charge nécessaire en moins de 8 h).

Ainsi, des situations cliniques complexes chez des patients sous AOD sont de plus en plus fréquemment rencontrées et peuvent nécessiter une neutralisation rapide de l'effet anticoagulant des AOD. Des propositions françaises du Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) et européennes de prise en charge des situations péri-opératoires, des hémorragies et de la thrombolyse d'infarctus cérébraux chez les patients sous AOD, ont été édictées [5, 6]. Seul le dabigatran dispose en 2018 d'un antidote spécifique, l'idarucizumab en Europe. L'utilisation d'agents non spécifiques peut être envisagée pour neutraliser l'effet anticoagulant des xabans.

Stratégies non spécifiques

Hémodialyse

Du fait de sa faible liaison aux protéines plasmatiques, le dabigatran, contrairement aux autres AOD est dialysable. L'hémodialyse permet une réduction d'environ 60 % de la concentration plasmatique de l'anticoagulant en quatre heures [7]. Toutefois, une revue de la littérature incluant 35 cas cliniques de patients sous dabigatran ayant bénéficié d'une hémodialyse intermittente et/ou continue met en évidence une ré-augmentation du taux plasmatique de dabigatran chez 57,1 % des patients suite à la re-distribution du milieu extravasculaire vers le milieu intravasculaire et une mortalité de 29,4 % [8]. Dans un contexte d'hémorragie majeure ou de chirurgie urgente, l'hémodialyse peut majorer le risque d'hypotension et de perturbations électrolytiques. De plus, elle nécessite la mise en place d'une voie d'abord veineuse centrale et s'accompagne d'un délai relativement long pour obtenir une réduction de la concentration plasmatique de l'anticoagulant.

Étant fortement liés aux protéines plasmatiques, l'apixaban et le rivaroxaban ne sont pas éliminés par hémodialyse. L'hémodialyse est aussi inefficace avec l'edoxaban pour lequel la liaison aux protéines plasmatiques n'est que de 50 % [9].

Charbon actif

L'administration du charbon actif permet de fixer les AOD par des liaisons de type Van der Waals. Il est hydrophobe et présente une grande surface spécifique lui conférant un fort pouvoir adsorbant (1 g de charbon actif a une surface de 400 à 2 500 m²). Il s'agit du charbon du peuplier ou charbon de Belloc. En chélatant les AOD, il limite leur absorption. Une dose de 1 g/kg peut être proposée. Alors qu'un



délai de 2 h suivant la prise de l'AOD était supposé indispensable pour garantir son efficacité [10], certaines études ont montré que l'efficacité est conservée au-delà de ce délai. Une réduction significative de l'absorption de l'anticoagulant a été montrée chez 18 volontaires sains anticoagulés par de l'apixaban puis recevant du charbon actif dans un délai allant jusqu'à 6 h [11]. De même, une autre étude a montré son efficacité jusqu'à 8 h après l'administration orale de 40 mg de rivaroxaban à 12 volontaires sains [12]. Un éventuel cycle entéro-hépatique prolongeant l'absorption des AOD est suggéré en plus d'une absorption possible tout au long du tube digestif réduite en présence du charbon actif.

Agents pro-hémostatiques

Les stratégies de neutralisation de l'effet anticoagulant des AOD, en particulier les xabans, reposent aujourd'hui essentiellement sur les agents hémostatiques principalement sur les CCP activés ou non. Dans le registre français incluant 732 patients présentant un accident hémorragique majeur sous AOD, les CCP étaient utilisés chez 28 % des patients, le CCP activé (aCCP) chez 10 %, l'acide tranexamique chez 4,7 % et enfin l'hémodialyse chez 1,2 % [13]. Aucun patient n'avait reçu de FVIIa.

Facteur VIIa

C'est un FVII activé recombinant, initialement développé pour le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles avec inhibiteurs. Le rationnel de sa prescription chez les patients sous AOD est que le FVIIa augmente la génération de thrombine, permettant ainsi de contrecarrer l'effet anticoagulant des AOD. Aucune étude clinique prospective n'a évalué son efficacité chez les patients sous AOD. Compte tenu de l'absence d'efficacité démontrée et surtout de son risque thrombotique chez des patients à risque et de son prix, l'utilisation du FVIIa n'est pas préconisée.

Concentré de complexe prothrombinique

Les CCP sont des produits dérivés du plasma qui contiennent les facteurs vitamine K dépendants : FII, FIX et FX (CCP 3 facteurs) ou FII, FVII, FIX et FX (CCP 4 facteurs) en plus de taux variables de protéine C, protéine S, AT et héparine. Initialement les CCP (3 facteurs) ont été développés pour un traitement substitutif chez les hémophiles B et les CCP (4 facteurs) pour la neutralisation des AVK associés à l'administration orale ou injectable de la vitamine K. Actuellement en France, seuls des CCP (4 facteurs) sont commercialisés. Le rationnel de son emploi chez ces patients est identique au FVIIa, le CCP augmente la génération de thrombine permettant de contrecarrer l'effet anticoagulant des AOD. Aucune preuve solide de leur efficacité en pratique clinique n'existe à ce jour, mais ces agents pro-hémostatiques font partie des propositions nationales et internationales à la dose de 50 U/kg avec possibilité d'une seconde dose de 25 U/kg en cas de besoin [14]. Des études précliniques ont évalué son efficacité et sécurité avec des résultats toujours controversés.

Une correction de certains tests biologiques dont le taux de prothrombine et le test de génération de thrombine est obtenue avec 50 U/kg de CCP (4 facteurs) chez des volontaires sains recevant du rivaroxaban, alors qu'une absence de correction est signalée chez ceux ayant reçu du dabigatran [15]. Toutefois la pertinence clinique de la correction des tests de laboratoire dans le cadre d'un saignement associé aux AOD n'est pas encore bien établie. Une analyse observationnelle multicentrique chez 66 patients sous xabans traités pour hémorragies majeures par CCP (4 facteurs) a révélé une efficacité jugée bonne chez 65 % des patients et modérée chez 20 % avec un taux de mortalité de 14 % à 30 jours et 8 % d'évènements thromboemboliques majeurs [16]. Une seconde étude prospective chez 84 patients

sous rivaroxaban ou apixaban traités pour hémorragies majeures par CCP (4 facteurs) a révélé une efficacité chez 69,1 % des patients et une inefficacité chez 30,9 % dont 61,5 % présentaient des hémorragies intra-crâniennes. Deux patients ont développé un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique à 5 et 10 jours après administration du CCP. Le taux de mortalité à 30 jours était de 32 % [17]. Une évaluation de la balance bénéfice-risque est par conséquent indispensable avant l'administration de ces produits [14].

Concentré de complexe prothrombinique activé

L'aCCP est un produit dérivé du plasma également connu sous le nom de *factor eight inhibitor bypassing activity*. Il contient des facteurs vitamine K dépendants : FII, FVII, FIX, FX mais également de FVIIa (89 à 98 % de l'activité totale du FVII dans l'aCCP est sous forme FVIIa) et des traces de thrombine, de FIXa et FXa. Il s'agit d'un agent hémostatique dont l'efficacité clinique est largement établie dans le traitement des hémophiles avec inhibiteurs. Son mode d'action n'est pas bien connu. Plusieurs hypothèses ont été avancées mais réfutées par la suite, comme l'association procoagulante synergique du FVIIa au CCP [18] ou l'association prothrombine-FXa qui protégerait ce dernier de l'inhibition par l'AT [19].

Des études *in vitro* ont montré que l'aCCP corrige certaines anomalies des tests de coagulation dues à la présence d'un AOD [18]. Des travaux précliniques ont montré que l'aCCP est plus efficace pour la correction des xabans que le CCP, alors que ce n'est pas le cas pour le dabigatran [20]. Jusqu'à présent, aucune preuve de l'efficacité de l'aCCP en pratique clinique n'a été établie, tout comme les CCP, mais cet agent pro-hémostatique est proposé dans les recommandations nationales et internationales à la dose de 30-50 U/kg. Le risque thrombotique induit par l'aCCP chez un patient sous AOD et donc déjà à risque de thrombose, n'est pas à négliger. Son efficacité et sa sécurité tenant compte des caractéristiques clinico-biologiques du patient et du site d'hémorragie ne sont pas à ce jour bien établies [14].

Plasma frais congelé

Aucune étude clinique n'a évalué l'efficacité et/ou la sécurité du plasma frais congelé (PFC) dans la neutralisation de l'effet anticoagulant des AOD. Le PFC a permis la résolution d'un syndrome hémorragique gastro-intestinal chez un patient sous dabigatran, mais d'autres cas cliniques n'ont pas prouvé son efficacité [21].

FXa^{I16L}

Lors de l'activation du facteur X, le clivage entre l'Arg¹⁵ et Ile¹⁶ génère une nouvelle extrémité N-terminale (Ile-Val-Gly-Gly-R) qui s'insère dans une poche formant des liaisons type hydrophobes stabilisant ainsi la protéase dans une nouvelle conformation. Une liaison ionique s'établit entre la nouvelle extrémité N-terminale portée par l'Ile¹⁶ et la chaîne latérale de l'Asp¹⁹⁴ ce qui stabilise la conformation tridimensionnelle de la sérine protéase, et permet au système de relais de charge du sillon catalytique (His⁵⁷, Asp¹⁰² et Ser¹⁹⁵) de devenir fonctionnel. Une nouvelle approche pro-hémostatique de neutralisation des AOD consiste en l'emploi du FXa^{I16L}, initialement développé pour le traitement de l'hémophilie. En effet, l'isoleucine est remplacée par une leucine en position 16 (numérotation chymotrypsique). Suite au clivage activateur du FX après l'Arg¹⁵, la nouvelle extrémité N-terminale (Leu-Val-Gly-Gly-R) s'insère dans sa poche, mais les liaisons type hydrophobes ne se font pas normalement. La liaison ionique entre la Leu¹⁶ et l'Asp¹⁹⁴ n'a pas lieu et le système de relais de charge du sillon catalytique n'est pas fonctionnel. Ainsi, le FXa^{I16L} est un zymogène-like, possédant une très faible réactivité vis-à-vis des ligands physiologiques et une très faible sensibilité aux inhibiteurs type AT ou inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire (TFPI), donc une demi-vie prolongée contrairement à celle du FXa [22]. En présence du FVa,



la nouvelle extrémité N-terminale est stabilisée dans sa poche, permettant au FXa^{116L} d'avoir une conformation compatible avec l'établissement de la liaison ionique entre la Leu¹⁶ et l'Asp¹⁹⁴, ce qui rétablit la fonctionnalité du système de relais de charge de la triade catalytique et donc l'activité sérine-protéase.

Des études précliniques ont montré une diminution de la perte sanguine au niveau de la queue des souris traitées par rivaroxaban ou dabigatran en présence de FXa^{116L}. Une réduction du temps d'occlusion de la carotide lésée par FeCl₃ en présence de FXa^{116L} chez des souris traitées par du rivaroxaban, est également observée. Toutefois, une réduction de ce temps par rapport au groupe contrôle est aussi obtenue, dans le groupe ayant reçu FXa^{116L} sans aucun traitement anticoagulant, ce qui suggère un effet procoagulant intrinsèque du FXa^{116L}. Une augmentation modérée des complexes thrombine-antithrombine (TAT) est également rapportée mais aucune modification des taux de plaquettes et de fibrinogène ou augmentation des taux de D-dimères n'a été signalée [23].

Des études *in silico* et *in vitro* ont montré que le rivaroxaban en liant le FXa, le protège de son inhibition irréversible par l'AT, de même que le dabigatran avec la thrombine. Ainsi en présence d'AOD dans un plasma donné, l'AT et l'anticoagulant entrent en compétition pour inhiber le FXa ou la thrombine, et les deux pools AT-FXa ou AT-thrombine et rivaroxaban-FXa ou dabigatran-thrombine sont en équilibre et coexistent en présence de FXa ou de la thrombine libres non inhibés. Or 30 à 100 pM de FXa libre sont suffisants pour avoir une génération normale de thrombine. C'est cette fraction de FXa libre, augmentée par le FXa^{116L} qui explique la neutralisation de l'effet anticoagulant des xabans [23]. Étant donné la demi-vie prolongée du FXa^{116L} comparée à celle du FXa, FXa^{116L} entraîne une augmentation de la génération *in situ* de thrombine, en présence de FVa, assurant ainsi un taux minimum de thrombine pour une hémostase au niveau de la brèche vasculaire. Une étude clinique de phase I évaluant la sécurité du FXa^{116L} ainsi que sa PK et PD a révélé une demi-vie d'environ 4 min avec une augmentation concentration-dépendante des fragments F1+2, des TAT et des D-dimères associée à un effet procoagulant révélé par le test de génération de thrombine. Ces paramètres se normalisent au bout de 24 à 48 h post administration et aucun évènement clinique n'a été signalé chez ces volontaires sains [24]. Des études supplémentaires sont nécessaires pour prouver l'efficacité mais aussi la sécurité de ce nouvel agent pro-hémostatique pour la neutralisation de l'effet anticoagulant des AOD.

FX(a)-C

Le FX est un zymogène d'une trypsine-like sérine protéase. Au sein de son centre actif se trouve la triade catalytique His⁵⁷, Asp¹⁰² et Ser¹⁹⁵ (numérotation chymotrypsique). Cette triade est localisée à l'interface entre deux structures en tonneau β. Quatre poches se trouvent de chaque côté du sillon catalytique, S1-2-3-4 (N-terminus du peptide d'activation) et S'1-2-3-4 (C-terminus de la chaîne lourde du FXa). La poche S₁ sert de point d'ancrage à une arginine (en P₁) qui forme une liaison ionique avec l'Asp¹⁸⁹ du FXa. La poche S₂ est souvent engagée dans une liaison avec un noyau hydrophobe ou une glycine d'un substrat peptidique. Les poches S₃ et S₄ ainsi que la boucle 60 (60-loop) peuvent aussi s'associer à divers substrats ou inhibiteurs. Le crystal FXa-rivaroxaban montre une liaison de type hydrogène entre le rivaroxaban et la Gly²¹⁹ du FXa permettant au noyau oxazolidinone de stabiliser le rivaroxaban dans une conformation en forme de L dirigeant ainsi son groupement morpholinone dans la poche S₄ et le groupement chlorothiophène dans la poche S₁ du FXa [25]. Quant à l'apixaban, son noyau p-méthoxyphényl se lie à la poche S₁ du FXa et le fragment aryl-lactame à la poche S₄ [26]. L'analyse du variant du FX extrait du venin de serpent Elapid *Pseudonaja textilis* a montré qu'une substitution de la boucle 99 au niveau de la poche S₄ du

FXa humain par celle du FXa de *P. textilis* augmente d'un facteur de 4 log l'IC50 des xabans pour ce variant de FXa. Ce variant présente une plus faible sensibilité à l'AT et au TFPI comparé au FXa humain sauvage tout en conservant son aptitude à former le complexe prothrombinase et ainsi activer la prothrombine. Ce variant de FXa ou du FX, noté FX(a)-C corrige même à faible dose (15 µg/mL) le test de génération de thrombine inhibé par l'apixaban ou l'edoxaban à des concentrations suprathérapeutiques. Des études pré-cliniques sont en cours afin de confirmer son efficacité et sa sécurité en tant qu'agent pro-hémostatique neutralisant l'effet anticoagulant des xabans [27].

^{super}FVa

Le FVa est un cofacteur du FXa rapidement inactivé par la PCa suite au clivage protéolytique au niveau de l'Arg⁵⁰⁶ suivi d'un clivage au niveau de l'Arg³⁰⁶. Une mutation de l'Arg⁵⁰⁶ en Gln, connue sous le nom de FV_{Leiden}, augmente la demi-vie du FVa et est associée à un risque thromboembolique. Von Drigalski *et al.* [28] ont conçu un ^{super}FVa en introduisant 3 mutations dans le FVa substituant les Arg^{506/306/679} par des Gln, et un pont disulfure entre la Cys⁶⁰⁹ et la Cys¹⁶⁹¹ des domaines A₂ et A₃. Ces modifications induisent une augmentation de la demi-vie et de l'activité spécifique du FVa. Testé seul ou en association avec le FVIIa ou le CCP (4 facteurs), cet agent hémostatique a permis la correction *in vitro* de l'effet anticoagulant des xabans et du dabigatran. *In vivo*, ^{super}FVa n'a réduit le saignement provoqué au niveau de la queue des souris traitées par les AOD qu'avec les xabans [29]. Des études précliniques supplémentaires sont indispensables afin de prouver l'efficacité et la sécurité du ^{super}FVa en tant qu'agent pro-hémostatique permettant la réversion de l'effet anticoagulant des xabans.

Agents anti-fibrinolytiques

L'acide tranexamique et l'acide ε-aminocaproïque sont des analogues synthétiques de la lysine qui occupent les poches de liaison à des lysines de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et du plasminogène. Ils limitent ainsi la capacité des acteurs de la fibrinolyse à se lier au caillot de fibrine. Le tPA n'active efficacement le plasminogène qu'en présence de son cofacteur, la fibrine. L'absence de liaison du tPA à la fibrine limite la production de plasmine et par suite la lyse du caillot. En outre les clivages catalysés par la plasmine génèrent des lysines C terminales qui multiplient au fur et à mesure de la lyse, les sites de liaison à la plasmine (et au tPA). Ce processus, outre l'amplification qu'il génère assure une localisation de la plasmine au voisinage du caillot de fibrine. La plasmine 'saute' d'une lysine C-terminale à une autre dans un environnement où la concentration locale de son principal inhibiteur (l'α₂-antiplasmine) reste faible parce qu'elle est consommée. Localement, la vitesse de production de plasmine dépasse celle de son inhibition par l'α₂-antiplasmine. En l'absence de localisation au voisinage du caillot de fibrine, la plasmine passe en circulation et est rapidement neutralisée par l'α₂-antiplasmine présente à concentration largement suffisante. Au total l'acide tranexamique et l'acide ε-aminocaproïque limitent à la fois la production et la durée de vie de la plasmine donc limitent la fibrinolyse. Leur efficacité hémostatique en cas de saignements liés aux AOD n'est pas prouvée. Pour les interventions dentaires chez les patients sous AOD, des bains de bouche avec 10 mL d'acide tranexamique 5 %, 4 fois par jour pendant 5 jours peuvent être envisagés [14]. La Société européenne de cardiologie recommande également le recours à l'acide tranexamique pour la prise en charge des saignements majeurs ne menaçant pas le pronostic vital du patient [14]. Depuis quelques années, l'acide tranexamique est de plus en plus prescrit afin de réduire les saignements en post-partum ou dans un contexte chirurgical (post-chirurgie cardiaque ou orthopédique) ou polytraumatique associé à une hyperfibrinolyse.



Son efficacité est jugée optimale quand administré dans un délai de 3 h post-chirurgie.

Aripazine

L'aripazine (ciraparantag ou PER977) est une di-arginine piperazine, petite molécule synthétique (512 Da), hydrophile et cationique initialement développée pour neutraliser l'effet anticoagulant des dérivés hépariniques qui s'est avérée efficace aussi pour les AOD. Elle est stable à température ambiante ce qui facilite son utilisation. La durée de stabilité est de 2 ans. Une seule ampoule est administrée à la fois en IV bolus, sans aucune préparation préalable.

Le mécanisme d'action exacte de l'aripazine n'est pas encore bien expliqué. Une étude *in silico* rapporte que l'aripazine lie par des liaisons d'hydrogène et ioniques les AOD, l'HNF, les HBPM et le fondaparinux et empêche ainsi leur action anticoagulante [30]. L'effet neutralisant de l'aripazine apparaît au bout de 5 à 10 min et persiste pendant 24 h suivant son administration [31]. À la dose de 300 mg, la C_{max} est de 10 600 ng/mL dans le sérum et sa demi-vie est de 19 min. L'aripazine est métabolisée par les peptidases circulantes en 1,4-bis (3-aminopropyl)-pipérazine (BAP) et environ 30 % sont retrouvés dans les urines dans les premières 24 h. Une C_{max} de 1 100 ng/mL de BAP dans le sérum est obtenue en 20 à 30 min [32]. Elle lie l'énoxaparine avec une stoechiométrie *a priori* équimolaire 1:1.

Deux études cliniques de phase I chez 80 volontaires sains anticoagulés avec 60 mg d'edoxaban [33] ou 40 volontaires sains anticoagulés avec 1,5 mg/kg d'énoxaparine [34, 35] ont montré une neutralisation rapide de l'effet anticoagulant (en 10 min) et stable pendant 24 h avec 100 à 300 mg d'aripazine, associée à une normalisation du temps de coagulation en sang total, sans aucun effet secondaire procoagulant : absence d'augmentation des taux de D-dimères, de F1+2 ou de diminution du taux de TFPI ou de changement de temps de coagulation en sang total chez les volontaires sains. Une étude supplémentaire évaluant la réintroduction de l'edoxaban puis l'administration d'une deuxième dose d'aripazine est en cours (ClinicalTrials.gov NCT02207257).

L'aripazine lie le citrate, l'oxalate, l'EDTA et l'héparine dû à l'excès molaire de ces anions qui rompent le complexe aripazine-anticoagulant, ce qui rend impossible le recours aux tests usuels de la coagulation réalisés sur plasma citraté, pour l'évaluation de son effet [32]. Des activateurs tels que le kaolin ou la célite adsorbent l'aripazine diminuant ainsi la concentration de la fraction soluble active du médicament, ce qui rend les tests de coagulation déclenchés par ces activateurs inutilisables pour l'évaluation de son efficacité. Un temps de coagulation en sang total dans un tube en verre et sans activateur a été utilisé dans les études cliniques de phase I pour prouver l'efficacité de l'aripazine. Un tel test réalisé manuellement est sujet à des imprécisions manipulateur-dépendantes. Le développement et la validation d'un *point-of-care* automatisé sensible à tous les anticoagulants neutralisés par l'aripazine sont par conséquent nécessaires. Une étude de validation d'un test de coagulation en sang total pouvant être utilisé pour la surveillance de l'effet de l'aripazine est soumise à la FDA (voir [30]).

L'aripazine neutraliserait tout un panel d'anticoagulants différents de point de vue structural, sans toutefois interagir avec d'autres molécules physiologiques (protéines plasmatiques dont l'albumine) ou médicaments (médicaments anti-épileptiques, anesthésiques ou cardiovasculaires) [33], ce qui nécessite plus de clarification sur son mécanisme d'action exact. Des études supplémentaires sont également requises pour déterminer la dose optimale, la durée d'administration de l'aripazine chez les patients présentant un accident hémorragique ou devant subir

une intervention chirurgicale urgente, ainsi que les stratégies pour la réintroduction du traitement par AOD chez ces patients.

Stratégies spécifiques

Malgré les nombreux avantages des AOD par rapport aux AVK, ils ont été commercialisés sans antidote, ce qui complique la prise en charge de certaines situations urgentes et a freiné leur utilisation. Depuis 2016, l'idarucizumab est commercialisé comme antidote spécifique du dabigatran. Pour les xabans, l'andexanet- α a été très récemment autorisé par la FDA en cas d'hémorragies majeures chez un patient sous rivaroxaban ou apixaban avec cependant une mise en garde sur le risque thromboembolique, ischémique, d'arrêt cardiaque et de mort subite liés à son utilisation.

Idarucizumab

L'idarucizumab est le premier antidote commercialisé spécifique d'un AOD. Il se présente sous forme de solution injectable pour perfusion (2,5 g/50 mL). Il est indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran éxétilate en cas d'urgence chirurgicale ou de procédures urgentes ou en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital. La dose recommandée est de 5 g ($2 \times 2,5$ g/50 mL), conservé à 4 °C et ne nécessitant pas de préparation préalable et donc pouvant être administré immédiatement. L'idarucizumab est stable pendant 2 ans dans un flacon non ouvert et 1 h à température ambiante après ouverture du flacon. Une ré-administration d'une deuxième dose d'idarucizumab (5 g) peut être envisagée en cas de réapparition de saignement cliniquement pertinent ou de nécessité d'une seconde intervention chirurgicale associés à une anomalie des tests de coagulation. Cependant, l'efficacité et la sécurité des administrations répétées d'idarucizumab ne sont pas encore prouvées [36] et la posologie quotidienne maximale n'a pas été recherchée. Une réintroduction du traitement anticoagulant est possible 24 h après si le patient est cliniquement stable et une hémostase adéquate est obtenue. L'idarucizumab est un fragment Fab d'un anticorps murin monoclonal humanisé (47,8 kDa) produit actuellement par génie génétique dans des cellules ovariennes de hamsters chinois [37]. Il est constitué d'une chaîne légère de 219 aa liée par un pont disulfure à une chaîne lourde de 225 aa. L'idarucizumab se lie par des liaisons non covalentes type hydrogène, hydrophobe et ionique au noyau benzamidine du dabigatran et ses métabolites et neutralise leur activité anticoagulante avec un ratio stœchiométrique 1:1 [37]. Le site de liaison de l'idarucizumab présente des similarités structurales avec celui de la thrombine, mais il est complètement dépourvu d'activité enzymatique et ne se lie pas aux substrats de la thrombine type FV, FVIII, FXIII ou fibrinogène [38].

L'idarucizumab présente un début d'action immédiat, et son effet persiste environ 24 h [36]. Son affinité pour le dabigatran ($K_I = 2$ pM) est 350 fois plus importante comparée à celle de ce dernier pour la thrombine ($K_I = 0,7$ nM) [37]. Le complexe idarucizumab-dabigatran est ensuite filtré au niveau du glomérule rénal où l'anticoagulant est éliminé dans les urines et le Fab est dégradé par protéolyse. La demi-vie initiale de l'idarucizumab est de 47 min, courte comparée à celle des IgG complets qui est de 3 semaines. Sa demi-vie terminale est de 10,3 h. Il présente une distribution extravasculaire limitée et un volume de distribution estimé à 8,9 L. L'étude REVERSE AD (*reversal effects of idarucizumab on active dabigatran* ; NCT02104947 ; débutée en mai 2014 et clôturée en avril 2017) est une étude clinique prospective de phase III, en ouvert, à un seul bras, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab chez des patients sous dabigatran (plus que 90 % des patients sont traités pour prévention des AVC et embolies systémiques dans un contexte de fibrillation atriale non valvulaire) souffrant d'un accident hémorragique non contrôlé ou fatal (groupe A) ou nécessitant une procédure ou chirurgie



urgentes dans les 8 h (groupe B). L'idarucizumab est administré à une dose totale de $2 \times 2,5$ g, en deux perfusions IV consécutives à 15 min d'intervalle. L'analyse de 503 patients (301 du groupe A et 202 du groupe B) a révélé une normalisation pour 98 % des patients des tests biologiques en quelques minutes et un arrêt de saignement en un temps médian de 2,5 h chez les patients du groupe A. Une hémostase intra-opératoire normale est obtenue chez 93,4 % des patients du groupe B. La concentration de la fraction libre du dabigatran (mesurée par HPLC-MS/MS) est inférieure à 20 ng/mL chez plus de 99 % des patients à 4 h. L'idarucizumab est bien toléré sans effet secondaire majeur [39]. Le taux de mortalité toute cause confondue est de 19 % à 90 jours. Un accident thromboembolique est retrouvé chez 6,3 % des patients du groupe A et 7,4 % de ceux du groupe B jusqu'à 90 jours après administration de l'idarucizumab. Une ré-introduction d'un traitement antithrombotique dans cette étude après neutralisation a eu lieu après 13,2 jours en moyenne chez 72,8 % des patients ayant eu des accidents hémorragiques fatals et 3,5 jours chez 90,1 % de ceux ayant nécessité des chirurgies urgentes [39].

Une augmentation de la concentration plasmatique du dabigatran libre a été mise en évidence chez 23 % des patients 12 h après et chez 13,4 % 24 h après administration d'idarucizumab. Cette ré-augmentation peut être due à une redistribution intravasculaire du médicament à partir du compartiment extravasculaire [39] et du fait de la demi-vie relativement courte de l'idarucizumab (47 min). Suite à une étude rétrospective observationnelle, une concentration plasmatique initiale de dabigatran à 200 ng/mL est proposée comme seuil prédictif d'une ré-augmentation [40]. Ces données illustrent l'intérêt d'un dosage de la concentration de dabigatran avant et 12 à 24 h après l'administration d'idarucizumab.

Deux études cliniques de phase I réalisées chez des volontaires sains d'origine caucasienne ou japonaise n'ont montré aucun effet procoagulant de l'idarucizumab même à des doses allant jusqu'à 8 g, que ce soit avec le test de génération de thrombine ou le dosage des D-dimères ou des fragments F1+2. Aucun événement thrombotique n'a également été signalé [41].

Parmi les 224 patients ayant reçu l'idarucizumab, 12 % avaient des anticorps anti-idarucizumab préexistants sans toutefois modifier sa pharmacocinétique, son efficacité ou induire plus de réactions d'hypersensibilité ; 8,5 % ont développé des Ac anti-idarucizumab suite à l'administration de l'antidote : 4 % transitoires et 4,5 % persistants à faible taux ($< 0,3$ % la dose d'idarucizumab) jusqu'à 3 mois suivant l'administration. La présence d'anticorps avant exposition à l'idarucizumab peut être due à une réaction auto-immune croisée vis-à-vis d'épitope moléculaire mimant l'antidote ou vis-à-vis de produits de protéolyse des IgG. Ces anticorps interagissent pour la majorité avec la partie C terminale de l'idarucizumab, à distance du site de fixation du dabigatran. Ils n'empêchent pas d'ailleurs la fixation du dabigatran en leur présence [42]. L'immunogénicité de l'idarucizumab doit cependant être surveillée car la formation de complexe tertiaire dabigatran-Fab-Ac anti-idarucizumab risque d'empêcher la filtration rénale du complexe ce qui entraînerait une éventuelle résistance au dabigatran en cas de réintroduction du traitement et nécessiterait un changement d'AOD si une anticoagulation est requise.

En outre, il n'est pas établi que l'administration de l'idarucizumab améliore la mortalité, d'autant plus que le taux de mortalité est comparable à celui issu des données françaises de pharmacovigilance des patients ayant reçu des CCP ou aCCP pour accidents hémorragiques incontrôlés sous dabigatran [43], ou à celui du registre du GIHP [13], même s'il faut être prudent dans la comparaison de ces études. De plus, une correction presque immédiate des tests de coagulation n'est accompagnée d'un arrêt du saignement qu'après 11,4 h en moyenne. Les raisons de ce décalage important restent sans explication.

D'autres indications possibles de l'idarucizumab sont encore à évaluer telles que l'efficacité de la neutralisation de l'effet du dabigatran en cas d'AVC ischémiques

nécessitant une thrombolyse et de ponction lombaire chez des patients sous dabigatran.

Andexanet- α

C'est une protéine recombinante de 39 kDa (PRT064445) produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois [44]. L'andexanet- α se conserve à 4 °C et sa stabilité est de 2 ans. De 9 à 18 ampoules sont administrées, en IV bolus suivi de 2 h de perfusion à chaque administration avec une reconstitution nécessaire, 35 à 40 min au préalable (10 mL d'eau PPI pour chaque ampoule de 100 mg de médicament lyophilisé). Une fois reconstitué, le médicament est stable 8 h à température ambiante.

Trois modifications sont introduites dans le FX [44] donnant naissance à l'andexanet- α : 1) la délétion de 34 résidus (46 à 78) du domaine Gla ; 2) le remplacement du peptide d'activation par un tripeptide Arg-Lys-Arg (RKR) résultant en un hexapeptide (RKRRKR) qui lie la chaîne légère à la chaîne lourde et 3) la mutation de la Ser¹⁹⁵ de la triade catalytique en Ala¹⁹⁵ ce qui inhibe l'activité catalytique du FXa muté et donc son aptitude à activer la prothrombine en thrombine. L'andexanet- α est ainsi sécrété sous forme d'une chaîne légère de 11 kDa et une lourde de 28 kDa environ. Les sites de liaison des xabans au FXa étant intacts dans l'andexanet- α , ce dernier conserve sa capacité à lier les xabans et donc agit comme un leurre neutralisant ainsi leur effet anticoagulant avec un ratio stœchiométrique 1:1.

Les K_D de l'andexanet- α pour le rivaroxaban et l'apixaban sont légèrement plus élevées que les K_I de ces derniers pour le FXa [44]. De plus, l'andexanet- α est capable de lier l'AT, en formant un complexe de Michaelis puisque son site de liaison au FXa n'est pas modifié. Il a donc le potentiel de neutraliser les anticoagulants indirects AT-dépendants tels que l'HNF, les HBPM, et le fondaparinux, ce d'autant que ces derniers augmentent l'affinité de l'AT à former le complexe de Michaelis. L'andexanet- α a un délai d'action rapide de 2 à 5 min, et un effet qui persiste 2 h après un bolus intraveineux ou 1 à 2 h après une perfusion [45]. Cette protéine recombinante est administrée à des doses différentes en fonction de l'anticoagulant à neutraliser avec une demi-vie initiale de 1 h [45].

Des études cliniques de phase III multicentriques, non randomisées, en ouvert et en simple bras (*andexanet alfa a novel antidote to the anticoagulant effects of FXa inhibitors* (ANNEXA-4) avec le rivaroxaban (ANNEXA-R, NCT02220725) et l'apixaban (ANNEXA-A, NCT02207725) évaluant l'efficacité de l'andexanet- α chez les patients traités (prise d'apixaban, de rivaroxaban, d'edoxaban ou d'enoxaparine dans les 18 h précédant l'inclusion) avec accidents hémorragiques majeurs sont en cours. Les données préliminaires de ces études sont publiées avec 2 critères majeurs évalués : l'activité anti-Xa et l'efficacité clinique de la neutralisation de l'effet anticoagulant des xabans. Un bolus de 400 mg en IV suivi de 480 mg en perfusion sont administrés aux patients sous apixaban ou sous rivaroxaban dont la dernière prise est à plus de 7 h avant l'administration de l'andexanet- α , et 800 mg suivi de 960 mg à ceux sous enoxaparine, edoxaban ou rivaroxaban avec une prise à moins de 7 h. L'analyse de sécurité de l'andexanet- α inclut tous les patients alors que celle de son efficacité n'inclut que les patients ayant un taux basal d'activité anti-Xa supérieur ou égal à 75 ng/mL. L'analyse intermédiaire de 67 patients a montré une réduction de l'activité anti-Xa d'environ 89 % de la concentration basale (mesurée à l'admission) chez les patients sous rivaroxaban et 93 % chez ceux sous apixaban juste après le bolus d'andexanet- α , de 39 % et 30 % respectivement 4 h après arrêt de la perfusion, soit en moyenne 9 à 12,6 h après admission aux urgences. Parmi les 67 patients, 18 % ont présenté un accident thromboembolique dans le mois suivant l'administration de l'andexanet- α dont le tiers au cours des 3 premiers jours : 16,7 % de ces patients avaient déjà repris un traitement anticoagulant. L'efficacité



hémostatique évaluée 12 h après administration de l'andexanet- α est estimée excellente à bonne chez 79 % des patients dans cette analyse intermédiaire [45]. Dans les études cliniques ANNEXA de phase II, une ré-augmentation des concentrations plasmatiques des fractions libres des xabans à des taux supérieurs à ceux des placebos sont observées chez les volontaires sains, d'où l'importance de l'évaluation du bénéfice clinico-biologique de cet antidote 2 à 4 h après arrêt de sa perfusion [46]. De plus, dans l'analyse intermédiaire de l'étude ANNEXA-4, l'activité anti-Xa 4 h après arrêt de la perfusion de l'andexanet- α (soit 9 à 12,6 h en moyenne après évaluation de l'état basal) n'est réduite que de 30 à 39 % par rapport à l'état basal, or une efficacité hémostatique excellente à bonne est estimée à 79 %. Cette discordance clinico-biologique en plus de la neutralisation de l'effet anticoagulant limitée après 4 h incitent à se poser la question de l'intérêt d'une neutralisation prolongée de l'activité anti-Xa chez les patients avec saignement.

Étant une protéine recombinante modifiée du FXa, l'andexanet- α est potentiellement immunogène. Aucun anticorps neutralisant n'est signalé jusqu'à présent dans les études cliniques, mais une surveillance du potentiel immunogène de cet antidote est également nécessaire. Des anticorps non neutralisants ont été détectés chez 17 % des sujets ayant reçu l'andexanet- α vs 2 % des sujets du groupe placebo. Leur titre était faible et ils sont apparus 15 à 30 jours après son administration. Il est à noter qu'un anticorps anti-andexanet- α pourrait avoir une réaction croisée avec une protéine endogène native, et donc le FX ou FXa et entraîner un déficit immun acquis tels que ça a été le cas avec l'érythropoïétine et la thrombopoïétine recombinantes.

Des études supplémentaires sont requises pour déterminer la dose optimale, la durée d'administration de l'andexanet- α chez les patients présentant un accident hémorragique majeur, les stratégies convenables pour la réintroduction du traitement par AOD chez ces patients ainsi qu'une évaluation plus approfondie de son potentiel thrombogène et celle de l'amélioration du pronostic et de la survie des patients avec l'andexanet- α par rapport à la prise en charge actuellement proposée et basée sur l'emploi des CCP ou aCCP.

γ -thrombine S195A

Par analogie au FXa modifié (andexanet- α), une forme mutée de la thrombine (S195A-thrombine) où la Ser¹⁹⁵ du sillon catalytique est remplacée par une Ala ainsi que sa dérivée trypsinée (γ -thrombine S195A) peuvent constituer des antidotes potentiels des gatrans. La trypsine clive la thrombine au niveau de l'exosite 1 anionique, site de liaison du fibrinogène et du cofacteur II de l'héparine (β -thrombine) puis de sa boucle d'autolyse [47], permettant la formation de la γ -thrombine qui conserve en grande partie l'activité amidolytique de l' α -thrombine mais se lie très mal à l'AT, à la thrombomoduline, au fibrinogène et à l'hirudine. La mutation de la Ser¹⁹⁵ en Ala fait perdre à ce dérivé toute activité catalytique mais pas sa capacité à lier le dabigatran. Dans une étude *in vitro* sur plasma humain et murin, la γ -thrombine S195A corrige plus efficacement le test du temps de thrombine dilué que la thrombine S195A. De même, une diminution significative de la perte sanguine dans un modèle murin de saignement en présence de dabigatran est obtenue avec la γ -thrombine S195A dont la demi-vie est estimée à 32 min chez la souris [48]. La γ -thrombine S195A permet également de réduire le temps d'occlusion de l'artère carotidienne induite par le FeCl₃, devenant comparable au groupe contrôle alors qu'il est allongé dans le groupe dabigatran [48]. Aucune étude clinique n'est entamée jusqu'à présent.

GDFXa- α_2 M

L' α_2 -macroglobuline (α_2 M) est un homotétramère possédant des régions sensibles aux clivages protéolytiques induit par différents types d'endopeptidases parmi

lesquelles figure le FXa complet ou dépourvu de son domaine Gla dit GDFXa. Ce clivage induit un changement de conformation majeur au niveau de l' α_2 M entraînant la formation de liaisons covalentes entre l' α_2 M et GDFXa. Au sein du complexe GDFXa- α_2 M, les sites de liaison des xabans au GDFXa sont intacts. Cependant, les macromolécules, telles que l'AT, le TFPI, le FVa et la prothrombine, ne sont pas capables d'y parvenir vu l'encombrement stérique induit par l' α_2 M. Dans une étude *in vitro*, GDFXa- α_2 M (1,7 μ M) a neutralisé totalement l'effet anticoagulant de l'apixaban et du rivaroxaban et ce, jusqu'à des concentrations supra-thérapeutiques (600 ng/mL). Cet effet a été mis en évidence par le test de génération de fibrine en plasma humain et par la thromboélastométrie rotative en sang total. Des études enzymatiques ont confirmé l'absence d'interaction de GDFXa- α_2 M avec l'AT et le TFPI et ont révélé des affinités de même ordre de grandeur des xabans pour le FXa libre ou complexé à l' α_2 M. Dans un modèle murin de saignement, une diminution significative de la perte sanguine en présence de rivaroxaban est obtenue avec GDFXa- α_2 M dont la demi-vie est estimée à 4,9 min chez la souris. Les biomarqueurs procoagulants, en particulier les D-dimères et les TAT sont comparables entre le groupe contrôle et celui ayant reçu le complexe, confirmant ainsi l'absence de potentiel thrombogène *in vivo* [49]. De plus, des données préliminaires suggèrent un effet non spécifique de ce complexe sur le dabigatran et les dérivés hépariniques, ce qui lui conférerait la propriété d'un antidote universel neutralisant les anticoagulants non-antivitamine K. Des études précliniques sont en cours évaluant cet effet universel du GDFXa- α_2 M.

Conclusion

De très nombreux patients sont actuellement traités par un AOD et ce nombre ne cessera d'augmenter dans les années à venir. Ces patients peuvent être confrontés à des situations cliniques nécessitant sans aucun délai la neutralisation de l'effet anticoagulant de leur traitement. De nombreux défis restent encore à surmonter, malgré la commercialisation et le développement d'antidotes (*tableau 1*), en

Tableau 1

Antidotes spécifiques et non-spécifiques des anticoagulants oraux directs.				
Antidotes	Cibles	Mécanisme d'action	Phase de développement	Références
Idarucizumab	Dabigatran	Anticorps monoclonal	AMM pour interventions chirurgicales ou procédures invasives urgentes ou saignements incontrôlés	36-42
Andexanet- α	Xabans HNF HBPM Fondaparinux	Molécule leurre	AMM pour hémorragies majeures sous rivaroxaban ou apixaban	44-46
Aripazine	AOD HNF HBPM Fondaparinux	Liaisons non spécifiques type ionique et d'hydrogène	Phase II d'étude clinique	30-35
γ -thrombine S195A	Dabigatran	Molécule leurre	Phase préclinique	47, 48
GDFXa- α_2 M	Xabans	Complexe leurre	Phase préclinique	49

AOD : anticoagulants oraux directs ; HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.



Tableau 2

Agents pro-hémostatiques neutralisant l'effet anticoagulant des anticoagulants oraux directs.				
Agents pro-hémostatiques	Cibles	Mécanisme d'action	Phase de développement	Références
CCP	AOD	Augmentation de la génération de thrombine	Hors AMM	14-17
aCCP	AOD	Augmentation de la génération de thrombine	Hors AMM	14, 18, 20
FXa ^{1,6L}	AOD	Augmentation des fractions libres (non inhibées) du FXa et de la thrombine	Phase I d'étude clinique	22-24
FX(a)-C	Xabans	FX activé ou non, résistant aux xabans, ayant une sensibilité diminuée à l'AT et au TFPI	Phase préclinique	27
^{super} FVa	Xabans	FVa à demi-vie prolongée	Phase préclinique	28, 29

CCP : concentré de complexes prothrombinique ; aCCP : concentré de complexe prothrombinique activé ; AOD : anticoagulants oraux directs ; AT : antithrombine ; TFPI : inhibiteur de la voie du facteur tissulaire ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

particulier en termes de sécurité pour s'assurer de l'absence de tout effet pro-coagulant de ces antidotes. L'efficacité des agents pro-hémostatiques (tableau 2) à neutraliser l'effet des AOD de même qu'à améliorer la mortalité reste par ailleurs très controversée au regard des résultats contradictoires des études *in vitro*, *ex vivo*, précliniques et cliniques.

Références

- [1] Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. HAS, 2008.
- [2] Ni Ainle F, Preston RJ, Jenkins PV, Nel HJ, Johnson JA, Smith OP, et al. Protamine sulfate down-regulates thrombin generation by inhibiting factor V activation. *Blood* 2009 ; 114 : 1658-65.
- [3] Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation : an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011 ; 123 : 2363-72.
- [4] Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin : the ARISTOTLE trial (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation) : predictors, characteristics, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 63 : 2141-7.
- [5] Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran : updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - September 2016. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018 ; 37 : 391-9.
- [6] Touzé E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, De Maistre E, Susen S, Sie P, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants Expert opinion of the Société française de neurologie vasculaire (SFNV) [French vascular neurology society] and the Groupe Français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) [French study group on haemostasis and thrombosis]. *Eur J Neurol* 2018 ; 25 : 747-52.
- [7] Stangier J, Rthgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate : an open-label, parallel-group, single-center study. *Clin Pharmacokinet* 2010 ; 49 : 259-68.
- [8] Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding : a case report and systematic review. *J Thromb Haemost* 2015 ; 13 : 1790-8.
- [9] Parasrampur DA, Marbury T, Matsushima N, Chen S, Wickremasingha PK, He L, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thromb Haemost* 2015 ; 113 : 719-27.
- [10] van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate - a novel reversible, oral direct thrombin inhibitor : interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010 ; 103 : 1116-27.
- [11] Wang X, Mondal S, Wang J, Tiruchera G, Zhang D, Boyd RA, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014 ; 14 : 147-54.
- [12] Ollier E, Hodin S, Lanoiselée J, Escal J, Accassat S, De Magalhães E, et al. Effect of activated charcoal on rivaroxaban complex absorption. *Clin Pharmacokinet* 2017 ; 56 : 793-801.
- [13] Albaladejo P, Samama CM, Sié P, Kauffmann S, Mémier V, Suchon P, et al. Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. *Anesthesiology* 2017 ; 127 : 111-20.
- [14] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018 ; 39 : 1330-93.
- [15] Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate : a randomized, placebocontrolled, crossover



- study in healthy subjects. *Circulation* 2011 ; 124 : 1573-9.
- [16] Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahiriak S, Lin Y, Lieberman L, *et al.* Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors : a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2018 ; 118 : 842-51.
- [17] Majeed A, Agren A, Holmstrom M, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J, *et al.* Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates : a cohort study. *Blood* 2017 ; 130 : 1706-12.
- [18] Martin AC, Gouin-Thibault I, Siguret V, Mordohay A, Samama CM, Gaussem P, *et al.* Multimodal assessment of non-specific hemostatic agents for apixaban reversal. *J Thromb Haemost* 2015 ; 13 : 426-36.
- [19] Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, Schwarz HP. FEIBA : mode of action. *Haemophilia* 2004 ; 10 : 3-9.
- [20] Perzborn E, Gruber A, Tinel H, Marzec UM, Buetehorn U, Buchmueller A, *et al.* Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. *Thromb Haemost* 2013 ; 110 : 162-72.
- [21] Harinsein LM, Morgan JW, Russo N. Treatment of dabigatran-associated bleeding: case report and review of the literature. *J Pharm Pract* 2013 ; 26 : 264-9.
- [22] Ivanciu L, Toso R, Margaritis P, Pavani G, Kim H, Schlachterman A, *et al.* A zymogen-like factor Xa variant corrects the coagulation defect in hemophilia. *Nat Biotechnol* 2011 ; 29 : 1028-33.
- [23] Thalji N, Ivanciu L, Davidson R, Gimotty P, Krishnaswamy S, Camire R. A rapid pro-hemostatic approach to overcome direct oral anticoagulants. *Nat Med* 2016 ; 22 : 924-32.
- [24] Parsons-Rich D, Hua F, Li G, Kantaridis C, Pittman D, Arkin S. Phase 1 dose-escalating study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a recombinant factor Xa variant (FXa^{16L}). *J Thromb Haemost* 2017 ; 15 : 931-7.
- [25] Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, Lampe T, Pernerstorfer J, Schelmler KH, *et al.* Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939) : an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Med Chem* 2005 ; 48 : 5900-8.
- [26] Pinto D, Orwat M, Koch S, Rossi K, Alexander R, Smallwood A, *et al.* Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (Apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem* 2007 ; 50 : 5339-56.
- [27] Verhoef D, Visscher KM, Vosmeer CR, Cheung KL, Reitsma P, Geerke DP, *et al.* Engineered factor Xa variants retain procoagulant activity independent of direct factor Xa inhibitors. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 528-38.
- [28] von Drygalski ACT, Bhat V, Griffin JH, Gale AJ, Mosnier LO. Improved hemostasis in hemophilia mice by means of an engineered factor Va mutant. *J Thromb Haemost* 2014 ; 12 : 363-72.
- [29] Bhat V, Gale AJ, Griffin JH, Mosnier LO, von Drygalski A. Reversal of novel oral anticoagulant (NOAC)-induced bleeding in mice by engineered ^{super}factor Va. *Blood* 2014 ; 124 : 695.
- [30] Ruff C, Giugliano R, Antman E. Management of bleeding with non-vitamin K antagonists oral anticoagulants in the era of specific reversal agents. *Circulation* 2016 ; 134 : 248-61.
- [31] Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants : role of ciraparantag,andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag* 2016 ; 12 : 35-44.
- [32] Ansell J, Bakhru S, Laulicht B, Steiner S, Grosso M, Brown K, *et al.* Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost* 2017 ; 117 : 238-45.
- [33] Ansell J, 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.
- [34] Costin J, Laulicht B, Bakhru S, Steiner S. PER977 reverses low molecular weight heparin in addition to IIa and Xa new oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2015 ; 6 : A2056.
- [35] Ansell J, Laulicht B, Bakhru S, Hoffman M, Steiner S, Costin J. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2016 ; 146 : 113-8.
- [36] 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.
- [37] Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, *et al.* A specific antidote for dabigatran : functional and structural characterisation. *Blood* 2013 ; 121 : 3554-62.
- [38] Reilly P, van Ryn J, Grottke O, Glund S, Stangier J. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran : mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects. *Am J Emerg Med* 2016 ; 34 : 26-32.
- [39] Pollack Jr CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom J, Glund S, Bernstein RA, *et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 431-41.
- [40] Gendron N, Gay J, Lemoine M, Gaussem P, Lillo-Le Louet A, Smadja D. Usefulness of initial plasma dabigatran concentration to predict rebound after reversal. *Haematologica* 2018 ; 103 : e226-9.
- [41] Schmol M, Glund S, Harada A, Imazu S, De Smet M, Moschetti V, *et al.* Idarucizumab does not have procoagulant effects : assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2017 ; 117 : 269-76.
- [42] Norris S, Ramael S, Ikushima I, Haazen W, Harada A, Moschetti V, *et al.* Evaluation of the immunogenicity of the dabigatran reversal agent idarucizumab during Phase I studies. *Br J Clin Pharmacol* 2017 ; 83 : 1815-25.
- [43] Trinh-Duc A, Lillo-Le Louet A, Tellier E, Viard T, Le Gal G, Smadja D. Interpretation of idarucizumab clinical trial data based on spontaneous reports of dabigatran adverse effects in the French pharmacovigilance database. *Thromb Res* 2016 ; 146 : 43-5.
- [44] Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, *et al.* A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013 ; 19 : 446-51.
- [45] Connolly S, Milling T, Eikelboom J, Gibson M, Curnutte J, Gold A, *et al.* Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1131-41.
- [46] Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley P, Wiens B, *et al.* Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2413-24.
- [47] Myles T, Church FC, Whinna HC, Monard D, Stone SR. Role of thrombin anion-binding exosite-I in the formation of thrombin-serpin complexes. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 31203-8.
- [48] Sheffield WP, Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Bhakta V, Arnold DM, Crowther MA. gammaT-S195A thrombin reduces the anticoagulant effects of dabigatran in vitro and in vivo. *J Thromb Haemost* 2014 ; 12 : 1110-5.
- [49] Jourdi G, Gouin-Thibault I, Siguret V, Gandrille S, Gaussem P, Le Bonniec B. GammaT-S195A thrombin reduces the anticoagulant effects of dabigatran in vitro and in vivo. *Thromb Haemost* 2019 ; sous presse.