

## Lettre à l'éditeur

# Actualité pharmacologique : un antidote pour un nouvel anticoagulant oral d'action directe, le dabigatran

Julie Bonnot<sup>1,\*</sup>, Frederic Denis<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Dentistry, University Hospital of Dijon, 21079 Dijon, France

<sup>2</sup> EA 481 Integrative Neurosciences and Clinical, University Hospital of Besançon, F-25000 Besançon, France

(Reçu le 29 mars 2016, accepté le 6 avril 2016)

Les anticoagulants oraux d'action directe (AOD), anciennement dénommés nouveaux anticoagulants oraux (NACO), sont apparus en France depuis 2008 dans l'indication initiale de prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie de la hanche et du genou. À partir de 2011, leurs indications ont été étendues notamment à la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire avec un ou plusieurs facteurs de risque vasculaire [1].

Pour rappel, 3 molécules ont actuellement une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France : le dabigatran PRADAXA®, le rivaroxaban XARELTO® et l'apixaban ELIQUIS®. Ces médicaments diffèrent des anticoagulants traditionnels que sont les antagonistes de la vitamine K (AVK) par leur mode d'action directe au niveau de la thrombine (anti IIa pour le dabigatran) et du facteur X (anti Xa pour le rivaroxaban et l'apixaban). Ils agissent de manière sélective, compétitive et réversible, en ne nécessitant pas de surveillance biologique en routine de leur activité. Leur délai d'action est rapide (pic plasmatique atteint en 2 à 4 heures) et leur demi-vie d'élimination courte (12 à 14 heures), ce qui implique obligatoirement une observance rigoureuse du patient (nombre de prises quotidiennes différentes selon l'AOD et l'indication). Les risques majeurs d'utilisation sont similaires à ceux des AVK (hémorragie en cas de surdosage et thrombose en cas de sous-dosage) [2].

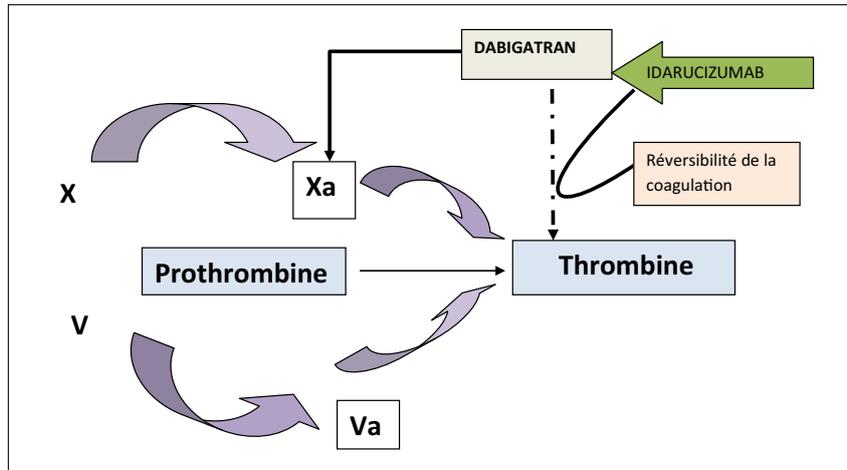
Depuis 2014, plusieurs actualités importantes ont concerné cette classe thérapeutique.

Premièrement, en décembre 2014, la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a réévalué

le service médical rendu et la place des trois AOD dans la stratégie de prévention des événements vasculaires en France (patients avec fibrillation atriale). La HAS précisait alors que dans l'état actuel des connaissances, ces médicaments devaient être prescrits en deuxième intention en raison de l'absence d'antidote et de la possibilité de mesurer en pratique courante le niveau d'anticoagulation. Ces AOD étaient à réserver aux patients sous AVK avec fluctuations non maîtrisées de l'INR en dehors de la zone thérapeutique (malgré une observance correcte) et aux patients présentant une contre-indication ou une mauvaise tolérance aux AVK et/ou acceptant mal les contraintes liées à la surveillance par l'International Normalized Ratio (INR) [3].

Deuxièmement, la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) a réactualisé en mars 2015 ses recommandations concernant la prise en charge des patients bénéficiant d'une thérapeutique antiplaquettaire et/ou anticoagulante en chirurgie orale en précisant notamment les spécificités d'un patient traité par AOD. Il est avant tout nécessaire d'évaluer le risque hémorragique par un interrogatoire rigoureux, déterminer les facteurs de risques hémorragiques liés au patient comme l'âge, un faible poids, l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle, la consommation de tabac ou d'alcool, et les facteurs de risques liés à l'acte opératoire. La poursuite du traitement est recommandée en cas de chirurgie orale à faible risque hémorragique : avulsions dentaires simples ou multiples dans un même quadrant, pose d'implant unitaire, chirurgie endodontique, périapicale ou énucléation de kystes et tumeurs bénignes < 3 cm, chirurgie muco-gingivale (hors greffe gingivale avec prélèvement palatin), chirurgie pré-orthodontique d'une dent incluse, enclavée, déglacement

\* Correspondance : Dr Julie Bonnot, julie.bonnot@hotmail.fr



**Fig. 1.** Mécanisme d'action de l'IDARUCIZUMAB.  
*Fig. 1. Action mechanism of the IDARUCIZUMAB.*

d'implant(s), biopsie-exérèse muqueuse orale  $\leq 1$  cm. Tous les autres actes sont soumis à avis d'experts et donc en cas de chirurgie orale à risque hémorragique élevé, l'avis du médecin prescripteur est indispensable afin d'évaluer le risque thrombotique. Pour une prise en charge en ville, le plateau technique requiert d'avoir le matériel nécessaire pour respecter le protocole d'hémostase, à savoir la pose d'hémostatiques locaux : oxycellulose Surgicel®, collagène natif Pangen®, sutures, compression locale, acide tranexamique Exacyl®. En milieu hospitalier, des colles biologiques (Tissucol®) peuvent être utilisées [4].

Jusqu'à présent, il n'existait pas d'antidote spécifique aux AOD en cas de surdosage ou de saignements contrairement aux AVK (administration de vitamine K). Ce n'est plus le cas depuis novembre 2015 en France avec l'autorisation temporaire d'utilisation accordée à l'idarucizumab PRAXBIND®, agent de réversion spécifique du dabigatran. Son usage est strictement réservé au milieu hospitalier. La dose recommandée est de 5 g par voie intraveineuse pouvant être renouvelée une fois. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement au dabigatran avec une affinité 300 fois supérieure à celle du dabigatran pour la thrombine (Fig. 1). La reprise de l'anti-thrombotique peut se faire rapidement, néanmoins il est conseillé d'attendre 24 heures après la prise d'idarucizumab. Un autre antidote spécifique des AOD à activité anti-Xa, l'andexanet alfa, est actuellement en essai clinique [5,6].

La mise sur le marché d'antidotes spécifiques pouvant antagoniser rapidement l'anticoagulation ne doit pas exonérer le chirurgien oral d'une gestion pré-opératoire optimale d'une part afin de pouvoir cesser l'administration des AOD si nécessaire et d'autre part en per- et post-opératoire d'assurer le suivi rigoureux des bonnes pratiques chirurgicales [4].

L'idarucizumab doit être réservé aux patients devant subir une chirurgie d'urgence ou encore présentant des saignements majeurs comme lors de traumatismes.

**Conflits d'intérêt :** aucun

**Références**

1. Haute Autorité de Santé - Les « NACO », anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité [Internet]. [cité 20 mars 2016]. Disponible sur : [http://www.hassante.fr/portail/jcms/c\\_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demonstre-la-meme-efficacite](http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demonstre-la-meme-efficacite)
2. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed., American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
3. Fanola CL. Current and emerging strategies in the management of venous thromboembolism: benefit-risk assessment of dabigatran. Vasc Health Risk Manag 2015;11:271-282.
4. Recommandations\_festion\_peri\_operatoire\_2015\_court.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2016]. Disponible sur : [http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations\\_festion\\_peri\\_operatoire\\_2015\\_court.pdf](http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_festion_peri_operatoire_2015_court.pdf)
5. 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.
6. Commission Évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de Santé [Internet]. [cité 28 mars 2016]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7e152eaa400c18a85ea48050127d0b2a.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7e152eaa400c18a85ea48050127d0b2a.pdf)