



Institutional Repository - Research Portal

Dépôt Institutionnel - Portail de la Recherche

researchportal.unamur.be

RESEARCH OUTPUTS / RÉSULTATS DE RECHERCHE

Dabigatran dans la fibrillation auriculaire: Études cliniques, intérêts et limites

Sternotte, A.; Douxfils, J.; Mullier, F.; Dogné, J.-M.; Chatelain, B.; Chatelain, Christian; Spinewine, A.

Published in:

Journal de Pharmacie de Belgique

Publication date:
2012

Document Version
le PDF de l'éditeur

[Link to publication](#)

Citation for pulished version (HARVARD):

Sternotte, A, Douxfils, J, Mullier, F, Dogné, J-M, Chatelain, B, Chatelain, C & Spinewine, A 2012, 'Dabigatran dans la fibrillation auriculaire: Études cliniques, intérêts et limites', *Journal de Pharmacie de Belgique*, VOL. 67, Numéro 1, p. 8-17.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Dabigatran dans la fibrillation auriculaire : études cliniques, intérêts et limites

A. Sternotte¹, J. Douxfils², B. Chatelain³, C. Chatelain⁴, F. Mullier^{2,3}, J-M. Dogné², A. Spinewine⁵

Mots-clés

Dabigatran; Atrial fibrillation; Complications; Prevention & control

Mesh

Dabigatran; Fibrillation auriculaire; Complications; Prévention et contrôle

Résumé

La fibrillation auriculaire est l'arythmie cardiaque la plus fréquente, particulièrement chez les personnes âgées. Cette pathologie augmente fortement le risque d'accidents cérébrovasculaires, rendant un traitement anticoagulant au long cours nécessaire. Les antivitamines K sont efficaces dans la réduction du risque d'accidents cérébrovasculaires, mais restent difficiles à utiliser, d'où l'intérêt du développement de nouveaux anticoagulants.

Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine par voie orale dont la prodrogue, le dabigatran éteixilate, est commercialisée sous le nom de Pradaxa[®] pour la prévention des événements thromboemboliques en cas de chirurgie orthopédique majeure. Elle a été récemment approuvée pour la prévention des accidents cérébrovasculaires chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire.

Le but de cet article est de résumer – à la lumière des connaissances actuelles – les intérêts et limites de l'utilisation du dabigatran éteixilate dans la fibrillation auriculaire. En résumé, le dabigatran éteixilate n'est pas inférieur à la warfarine dans l'indication susmentionnée. Cependant, plusieurs questions importantes restent en suspens, notamment en ce qui concerne l'utilisation concomitante de dabigatran éteixilate et d'acide acétylsalicylique, l'augmentation possible du risque d'infarctus du myocarde et la nécessité d'un monitoring thérapeutique.

- 1 Université Catholique de Louvain – Faculty of Pharmacy and Biomedical Sciences
- 2 Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix (FUNDP), Department of Pharmacy, Namur Thrombosis and Haemostasis Center (NTHC), Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), Namur, Belgium
- 3 Hematology Laboratory, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), CHU Mont-Godinne, Belgium
- 4 Hematology, UCL Mont-Godinne, Belgium
- 5 Université Catholique de Louvain – Louvain Drug Research Institute, Brussels and CHU Mont-Godinne, Yvoir, Belgium

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent cardiac arrhythmia, especially in older people. This condition is associated with an increased risk of stroke, and long term anticoagulation treatment is therefore needed. Vitamin K antagonists are effective in reducing the risk of stroke but optimal use of these drugs remains difficult. The development of new oral anticoagulant drugs is therefore highly relevant.

Dabigatran is an oral direct thrombin inhibitor. Its prodrug, dabigatran etexilate, is marketed under the name of Pradaxa[®] and was initially approved for the prevention of thromboembolic events in major orthopedic surgery. It has been recently approved for stroke prevention in patients with AF.

The purpose of this paper is to review – in light of current knowledge – the interests and limits of using dabigatran etexilate in AF. Briefly, dabigatran etexilate is not inferior to warfarin in AF. However many questions remain unanswered, including questions related to the concomitant use of dabigatran etexilate and acetylsalicylic acid, the possible increased risk of myocardial infarction and the need for drug monitoring.

1. Introduction

La fibrillation auriculaire est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent. Une étude menée sur 6808 patients, la Rotterdam Study¹, a montré que le risque de développer une fibrillation auriculaire au cours de la vie est de 24.8% chez l'homme et 22.9% chez la femme ; ce risque augmente concomitamment avec l'âge. Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est primordiale. Le risque d'AVC chez ces patients varie en effet de 1 à 18% par an en fonction de la présence d'autres facteurs de risque tels l'hypertension artérielle, la décompensation cardiaque ou les antécédents d'embolie².

	Condition	Pt.
C	Insuffisance Cardiaque Congestive (Congestive Heart Failure)	1
H	Hypertension (traitée ou non)	1
A	Age ≥ 75 ans	1
D	Diabète	1
S ₂	Antécédent d'AVC* (Accident Vasculaire Cérébral) ou d'AIT (Accident Ischémique Transitoire) (Stroke)	2

* Si antécédent d'AVC ou d'AIT : prévention secondaire.

Tableau 1 : Illustration de la stratification du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients en fibrillation auriculaire (CHADS₂-Score)

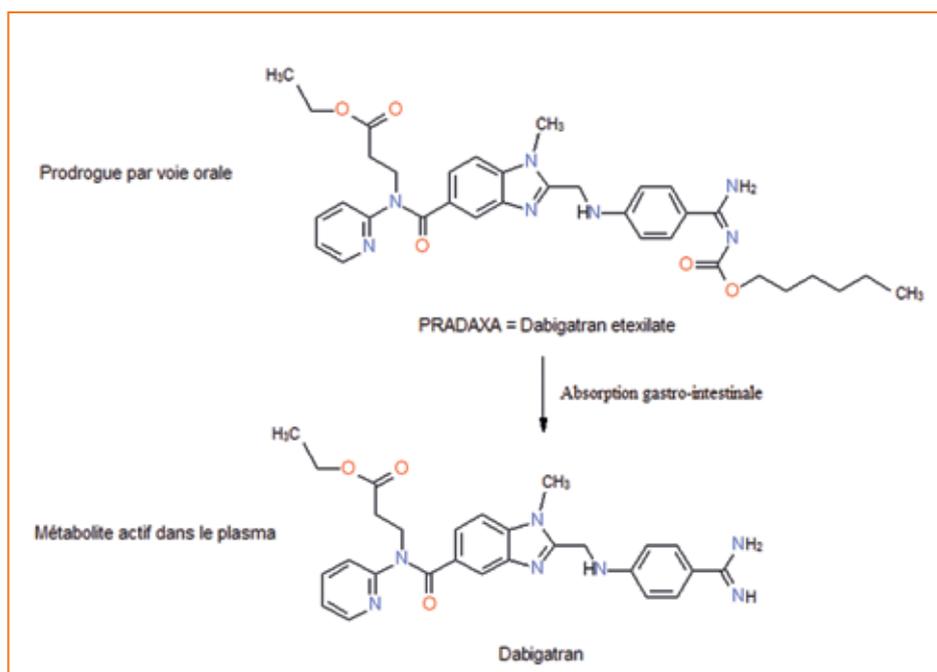


Figure 1 : Structure moléculaire du dabigatran éteixilate (Pradaxa[®]) et conversion en son métabolite actif, le dabigatran.

La stratification du risque d'AVC se base le plus souvent sur le CHADS2 score (Tableau 1)³. En prévention primaire, l'acide acétylsalicylique (ASA) sera donné chez des patients présentant un faible risque d'AVC (score CHADS2 de 0 ou 1), ainsi que chez les patients présentant un risque modéré (score CHADS2 de 2 ou 3). Dans ce dernier cas, la prévention des événements thromboemboliques par des antivitamines K oraux (AVK) tels que l'acénocoumarol (Sintrom®), le phenprocoumone (Marcoumar®) ou la warfarine (Marevan®) peut s'avérer nécessaire. Leur utilisation pourra être préférée à celle de l'ASA sur base de la balance entre le risque d'AVC et le risque hémorragique. Chez les patients à risque élevé d'AVC (score CHADS2 de 4 à 6), l'utilisation des AVK est recommandée car les avantages contrebalancent nettement les inconvénients^{2,4}.

En prévention secondaire, chez les patients ayant déjà présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT), l'utilisation des AVK apparaît nécessaire ; les héparines de bas poids moléculaire et l'ASA n'ont pas d'efficacité prouvée dans cette population². Le traitement par AVK est efficace en prévention secondaire, avec une réduction du risque relatif de 64% par rapport au placebo ou au non-traitement⁵ pour un International Normalized Ratio (INR) compris entre 2 et 3. La réduction absolue du risque en prévention primaire est de 2.7% par an (number needed to treat [NNT] pour 1 an pour prévenir 1 accident cérébrovasculaire = 37) et de 8.4% par an en prévention secondaire (NNT = 12). Cependant, elle est malheureusement coûteuse du fait du monitoring thérapeutique nécessaire au long cours et de la prise en charge des complications dues aux sous- et surexpositions⁴. Leur utilisation en pratique est également difficile en raison d'un intervalle thérapeutique étroit et de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. De ce fait, il y aurait une certaine réticence à l'instauration d'un tel traitement dans le monde médical qui, selon une étude menée aux Etats-Unis, laisserait sans traitement près de 35% des patients devant recevoir un traitement préventif des AVC⁷.

Le dabigatran étexilate est la prodrogue du dabigatran, inhibiteur direct de la thrombine. Il fût initialement autorisé par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), sous le nom de Pradaxa® (Figure 1),

pour la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Deux dosages sont disponibles dans cette indication, à savoir 75 mg et 110 mg de principe actif. La dose recommandée de Pradaxa® est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise pour une durée totale de traitement de 10 jours pour la prothèse totale du genou et de 28 à 35 jours pour la prothèse totale de hanche. Récemment, une extension d'autorisation a été approuvée pour la prévention des AVC chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire. Le dabigatran étexilate pourrait constituer une alternative intéressante aux AVK chez ceux-ci.

Dans cette indication, deux dosages ont été autorisés par l'EMA, à savoir les gélules contenant 150 et 110 mg de principe actif à prendre deux fois par jour. Dans cet article, nous proposons une analyse critique des études réalisées avec le dabigatran étexilate dans cette indication. Les différents paramètres permettant de déterminer la balance bénéfique/risque de ce produit par rapport à celle de la warfarine sont envisagés. Les caractéristiques pharmacocinétiques particulières du dabigatran étexilate sont également discutées ainsi que les situations pouvant justifier l'instauration d'un monitoring biologique pour cette molécule. Enfin, nous évoquerons l'absence d'antidote à ce jour et les modalités mises en œuvre pour contrer ce manque.

2. Analyse des études cliniques du dabigatran dans la fibrillation auriculaire

Deux études randomisées contrôlées ont comparé le dabigatran éxétilate et la warfarine dans le cadre de la fibrillation auriculaire: l'étude PETRO⁸ et l'étude RE-LY⁹. Une comparaison du design des deux études est présentée dans le Tableau 2.

2.1 Etude PETRO

La première étude intitulée "Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study)" a été publiée en 2007⁸. Cette étude randomisée multicentrique de phase II, incluant 502 patients souffrant de fibrillation auriculaire et à haut risque d'AVC (fibrillation auriculaire associée à une maladie coronarienne plus un des critères suivants : hypertension nécessitant un traitement médical, diabète de type 1 ou 2, insuffisance cardiaque ou dysfonction ventriculaire gauche avec fraction d'éjection inférieure à 40%, antécédent d'AVC ou âge supérieur à 75 ans) a comparé trois dosages de dabigatran éxétilate [50, 150 et 300 mg, 2x/jour] avec un groupe contrôle warfarine (INR de 2 à 3). Ensuite, à l'intérieur des groupes dabigatran éxétilate, trois sous-groupes ont été analysés en fonction de la prise ou non d'ASA et du dosage en ASA, à savoir 81 mg ou 325 mg par jour.

Une extension de cette étude, la PETRO-Ex study¹⁰, a également été évaluée. Ainsi, 90% des patients traités (n = 396/432) par dabigatran éxétilate dans l'étude PETRO ont continué à recevoir cette molécule.

Le critère d'évaluation primaire était la fréquence des événements hémorragiques. En raison du faible nombre de sujets inclus dans chaque groupe et de la courte durée de l'étude, peu de données peuvent faire apparaître des différences statistiquement significatives.

Les événements hémorragiques majeurs étaient limités au groupe traité avec 300 mg de dabigatran éxétilate deux fois par jour plus l'ASA (4/64). Ce taux est statistiquement différent si on le compare avec le groupe traité par 300 mg de dabigatran deux fois par jour sans l'ASA (0/105 ; P-value < 0.02). Il est important de noter que le conseil des contrôles de sécurité de l'étude a recommandé que les patients recevant 300 mg de

dabigatran éxétilate deux fois par jour plus l'ASA arrêtaient le traitement combiné et continuent à 300 mg de dabigatran éxétilate deux fois par jour seul à cause des hémorragies majeures ayant été observées (dont 3 à la dose d'ASA de 325 mg et 1 à la dose de 81 mg). En plus de ces 30 patients, 13 autres patients ont arrêté l'ASA durant l'essai pour des raisons non mentionnées.

La fréquence des hémorragies dans le groupe traité avec 50 mg de dabigatran éxétilate deux fois par jour était significativement plus basse que dans le groupe warfarine (7/107 contre 12/70, P-value = 0.044). Par contre, deux cas d'événements thromboemboliques systémiques sous 50 mg de dabigatran éxétilate deux fois par jour ont été rapportés, soit 1.96%.

Sept patients ont présenté de l'angor, dont deux ont été classifiés comme présentant un syndrome coronaire aigu (infarctus du myocarde ou angor instable). L'un recevait 50 mg de dabigatran éxétilate deux fois par jour plus 81 mg d'ASA et l'autre recevait 300 mg de dabigatran éxétilate deux fois par jour plus 81 mg d'ASA.

Les effets indésirables étaient plus fréquents dans les groupes dabigatran éxétilate que dans les groupes warfarine. Les principaux effets indésirables étaient les troubles gastro-intestinaux (26%), incluant des douleurs abdominales, de la dyspepsie et des nausées. Les dyspepsies pourraient provenir du contenu en acide tartrique des gélules de Pradaxa® destiné à augmenter la biodisponibilité très faible du dabigatran éxétilate.

Lors de l'extension de l'étude, on a pu remarquer que le risque de saignement majeur était de 4.2% par an et que ce risque était nettement plus important chez les patients prenant de l'ASA, à une dose non-précisée dans l'extension (8.7% par an). Le taux d'infarctus du myocarde était de 0.9% par an chez les patients recevant 150 mg de dabigatran éxétilate deux fois par jour.

Cette étude de phase II a permis d'établir le profil dose/réponse pour le risque hémorragique et a permis de déterminer la limite supérieure de tolérance. L'étude ne montre pas de risque hépatique du dabigatran éxétilate en comparaison avec le ximelagatran, inhibiteur direct de la thrombine dont le développement fut stoppé en raison de sa toxicité hépatique. Les investigateurs concluent que beaucoup de patients souffrant

de fibrillation auriculaire développent également de l'angor instable ou sont victimes d'un infarctus du myocarde, qui nécessiterait l'ASA comme traitement. Par conséquent, ils évoquent l'intérêt d'étudier l'effet de la combinaison ASA/dabigatran éxétilate sur les taux de saignements comme paramètre important dans la conception de nouvelles études.

En conclusion et par rapport à la sécurité du dabigatran, nous pouvons remarquer que trois questions restent en suspens, à savoir : l'utilisation concomitante d'ASA et ses risques hémorragiques, le risque de dyspepsie et l'augmentation possible d'infarctus du myocarde.

En effet, les investigateurs soupçonnaient le dabigatran éxétilate de ne pas protéger des infarctus du myocarde comme le fait la warfarine. À l'époque, ils émettaient l'hypothèse que le dabigatran pourrait provoquer une activation plaquettaire en l'absence d'ASA et suggéraient que ceci pouvait être démontré par l'augmentation de l'excrétion urinaire de thromboxane (11-dehydrothromboxane B2).

Le faible nombre de données à ce sujet a simplement permis de poser cette hypothèse et de recommander une investigation plus poussée dans les futures études.

Etude PETRO [8] phase II		Etude RE-LY [9] phase III, étude de non-infériorité
Nombre de patients inclus	502	18.113
Doses de dabigatran éxilate étudiées	50, 150, 300 mg 2x/jour	110 et 150 mg 2x/jour
Comparateur	Warfarine (INR = 2-3)	Warfarine (INR = 2-3)
Critères d'inclusion	<p>La fibrillation auriculaire détectée avec maladie coronarienne avec ≥ 1 des complications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypertension nécessitant un traitement médical • Diabète mellitus (type 1 ou 2) • Insuffisance cardiaque symptomatique ou dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection < 40%) • Antécédent d'AVC • Age > 75 ans 	<p>La fibrillation auriculaire détectée par électrocardiogramme (ECG) dans les 6 mois avant ou lors du screening avec ≥ 1 des complications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antécédent d'AVC ou d'AIT • Fraction d'éjection ventriculaire ≤ 40% • New York Heart Association (NYHA) classe II ou symptômes d'insuffisance cardiaque supérieurs dans les 6 mois auparavant • Age de 75 ans • Age 65 - 74 ans avec diabète mellitus ou hypertension ou maladie coronarienne
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Sténose mitrale • Valves mécaniques cardiaques • Cardioversion planifiée • Infarctus du myocarde récent (≤ 1 mois) • AVC ou accident ischémique transitoire (AIT) récent • Remplacement de stent coronarien • Evènement hémorragique majeur dans les 6 derniers mois • Insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire ≤ 30mL/min) • Dysfonction hépatique anormale • Risque de grossesse • ... 	<ul style="list-style-type: none"> • Dysfonction sévère des valves cardiaques • AVC dans les 14 jours précédents ou AVC sévère dans les 6 mois précédant le screening • Condition augmentant le risque de saignement • ClCr ≤ 30mL/min • Maladie hépatique • Grossesse • ...
Critère d'évaluation primaire	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquence des évènements hémorragiques classés en évènements hémorragiques majeurs et mineurs 	<p>Efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence d'AVC • Evènements thromboemboliques <p>Sécurité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémorragies sévères
Traitement concomitant	ASA 81 ou 325 mg	ASA ou autre antiagrégant plaquettaire autorisé mais pas de données directes sur la répartition au sein des populations étudiées
Définition des hémorragies	<p>Majeures : Hémorragie fatale ou hémorragie rétropéritonéale, intracrânienne, intraoculaire, intraspinal mettant la vie du patient en danger (life-threatening bleedings). Hémorragies nécessitant une opération ou une transfusion de ≥ 2U de sang ou associées à une diminution de l'hémoglobine de ≥ 2.0g/L .</p> <p>Mineures : Subdivisées en cliniquement pertinentes ou nuisibles.</p> <p>Cliniquement pertinentes : Hématome > 25cm², épistaxis durant > 5min, hématurie macroscopique, saignements rectaux spontanés, saignements gingivaux durant > 5 min, saignements menant à une hospitalisation, saignements requérant une transfusion de < 2U de sang ou tout saignement considéré comme pertinent par l'investigateur.</p>	<p>Majeures : Réduction de l'hémoglobine de ≥ 20g/L, transfusion de ≥ 2U de sang ou hémorragies symptomatiques à un endroit ou un organe critique.</p> <p>« Life threatening bleeding » : Sous-catégorie des hémorragies majeures consistant en des hémorragies fatales, des hémorragies intracrâniennes symptomatiques, hémorragies avec diminution du taux d'hémoglobine de ≥ 50g/L, hémorragies nécessitant une transfusion de ≥ 4U de sang ou un agent inotropique ou hémorragies nécessitant une intervention chirurgicale.</p> <p>Mineures et modérées : Toutes les autres hémorragies non reprises dans les catégories ci-dessus.</p>

Tableau 2 : Tableau comparatif entre l'étude PETRO et l'étude RE-LY en termes de protocoles.

2.2 RE-LY Study

L'étude RE-LY intitulée "Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RE-LY Study)" fut publiée en 2009⁹. Cette étude de non-infériorité¹¹, randomisée et multicentrique suivant, sur une période de 2 ans, 18.113 patients ayant une fibrillation auriculaire et au moins un facteur de risque d'AVC, compare deux dosages de dabigatran éxétilate (110 mg et 150 mg 2x/jour) avec un groupe contrôle warfarine (INR de 2 à 3).

Le critère d'évaluation primaire était la fréquence d'AVC ou d'événements thromboemboliques pour l'efficacité (critère d'évaluation composite) et l'hémorragie sévère pour la sécurité. Les deux doses de dabigatran éxétilate se sont montrées non-inférieures à la warfarine ; la dose la plus élevée était même supérieure à la warfarine, mais au prix d'un risque hémorragique accru.

Tout d'abord, il est étonnant de constater que les éléments particulièrement discutés dans l'étude PETRO n'ont pas été pris en compte pour le design de l'étude RE-LY, notamment l'impact de l'utilisation combinée avec l'ASA sur le risque de saignement. Ceci est d'autant plus étonnant que l'un des auteurs de l'étude PETRO a contribué au design de l'étude RE-LY¹². D'autre part, les auteurs concluent que les deux doses de dabigatran éxétilate sont non-inférieures à la warfarine, que la dose de 150 mg est supérieure en termes de critère primaire et la dose de 110 mg est supérieure en termes d'hémorragies. Une analyse critique de cette étude publiée dans la revue belge *Minerva* dénonce certains problèmes méthodologiques liés à cette étude¹³. Ainsi, à titre d'exemple de limitation, pour les bras dabigatran, l'étude est dite en aveugle, ce qui est trompeur, le groupe de comparaison (warfarine) n'étant pas en insu. Pour ce groupe warfarine, l'absence de double aveugle pourrait représenter un risque de biais dans le signalement ou l'adjudication

b Une étude de non-infériorité a pour objectif d'évaluer si un traitement X (souvent un nouveau médicament) n'est pas inférieur (on parle parfois d'« équivalence ») à un traitement de référence Y. Cela diffère des études dites de « supériorité » où l'on vise à évaluer si X est supérieur à Y en termes d'efficacité. Les études de non-infériorité sont intéressantes à réaliser lorsque X présente des avantages par rapport à Y, et ce en termes de facilité d'administration, de profil d'effets secondaires ou de coût.

d'événements¹³. Par ailleurs, comme nous l'avons vu auparavant, les auteurs n'ont fait que mentionner le nombre de patients prenant de l'ASA au début de l'étude ; c'est une étude de sous-groupe réalisée par Eikelboom et al.¹⁴ démontrant l'impact du traitement par ASA au cours de l'étude. Ils ont également constaté que le taux d'infarctus du myocarde était plus élevé avec le dabigatran éxétilate par rapport à la warfarine. L'augmentation était non significative pour la dose de 110 mg et à la limite de la signification statistique pour la dose de 150 mg. L'explication fournie serait que la warfarine possède un effet protecteur contre les événements coronaires ischémiques plus marqué que le dabigatran éxétilate. Cette hypothèse est soutenue par une étude montrant que la warfarine seule protège mieux que l'ASA seule pour le critère composite d'évaluation primaire : décès, infarctus non fatal et accident thromboembolique⁷. A nos yeux, cette conclusion doit néanmoins être relativisée. En effet, si le dabigatran éxétilate protège moins des infarctus du myocarde que la warfarine, le besoin d'ajout d'ASA au dabigatran éxétilate pour assurer une protection contre l'infarctus du myocarde peut s'avérer nécessaire moyennant un risque de saignement accru. Par ailleurs, l'impact plaquettaire du dabigatran éxétilate seul ou de cette combinaison est peu étudié à ce jour et les données de l'étude PETRO ne sont pas rassurantes à ce sujet. Ainsi, dans une édition des correspondances¹⁵ du "New England Journal of Medicine", le Dr Tomoda Haruo du "Tokyo Heart Institute" fait également remarquer que l'effet potentiellement activateur plaquettaire n'a pas été plus investigué par rapport à l'étude PETRO. Cet auteur souligne qu'une augmentation du nombre d'infarctus du myocarde avait déjà été remarquée avec le ximelagatran en comparaison avec la warfarine et que ceci pourrait bien être lié à un effet activateur plaquettaire. Il attire enfin l'attention sur le fait que même si une différence du taux d'infarctus du myocarde de 0.2% par an peut paraître faible, l'effet en termes d'augmentation sur les 2,3 millions d'américains souffrant de fibrillation auriculaire peut être très important. Ce nombre peut atteindre 10 millions à l'horizon 2050¹⁶. Les auteurs ont simplement répondu que cette question de l'activation plaquettaire éventuelle par le dabigatran était en cours d'évaluation dans une sous-étude¹⁵. Nous discuterons plus en détail ce problème dans la partie "impact du dabigatran éxétilate sur l'agrégation plaquettaire" de cet article. Néanmoins, la politique de l'étude à propos de l'ASA

peut encore être discutée. En effet, le taux d'utilisation d'ASA en cours d'étude dans les groupes 110 mg dabigatran éxétilate, 150 mg dabigatran éxétilate et warfarine fut quasiment identique à savoir respectivement 21.1%, 19.6% et 20.8%. Or, l'usage de warfarine + ASA est loin d'être équivalent à la warfarine seule, comme indiqué dans l'étude "Warfarin, Aspirin, or both after myocardial infarction"¹⁷, où une augmentation de 29% du risque hémorragique pour la combinaison était observée (chiffre correspondant à un critère d'évaluation secondaire, à prendre donc comme indication et non certitude scientifique).

Dans la même édition des correspondances du "New England Journal of Medicine", le Dr Moia Marco fait également remarquer que le taux d'hémorragies majeures dans l'étude RE-LY (3.36%) était plus élevé que dans d'autres études du même auteur incluant la warfarine (1.78 et 2.92%) ou dans des études comparant le ximelagatran (1.8%) ou l'idraparinux (1.4%). Il émet l'hypothèse que ce taux anormalement élevé pourrait être dû au grand pourcentage de patients recevant de l'ASA en plus de la warfarine (plus de 20.8%), hypothèse également avancée par les Dr Worthington et Gattellari de l'Université de New South Wales à Sydney. Il rappelle également que l'association ASA/warfarine n'a montré une balance bénéfices/risques favorable que chez les patients porteurs d'une valve mécanique. Cependant, une étude post-hoc non publiée présentée à la Société Européenne de Cardiologie (ESC) de Paris en août 2011 fait mention d'un avantage, en termes de saignement, du dabigatran éxétilate en association avec l'ASA ou le clopidogrel sur la warfarine dans les mêmes conditions. Il faut néanmoins relativiser cette affirmation avec les points discutés précédemment. En effet, une analyse de sous-groupe de l'étude RE-LY réalisée par Eikelboom et al.¹⁴ montre que le dabigatran éxétilate, à la dose de 110 ou 150 mg deux fois par jour, provoque moins de risque de saignement que la warfarine associée à ces antiplaquettaires. Or, nous avons démontré plus haut que la warfarine seule protège mieux que l'ASA seule pour le critère composite d'évaluation primaire : mort, infarctus non mortel et accident thromboembolique. Comme le traitement associant la warfarine à l'ASA n'est bénéfique que chez les patients porteurs de valve mécanique, le risque de saignement devrait comparer les patients sous dabigatran (110 ou 150 mg 2x/jour) associé à l'ASA avec la warfarine seule. Le fait que le dabigatran induise une augmentation du risque d'infarctus du

myocarde suggère l'utilité de lui associer un traitement antiagrégant plaquettaire en comparaison à la warfarine qui peut être utilisée seule. Selon nous, une étude clinique randomisée contrôlée comparant le dabigatran éxétilate plus ASA versus warfarine devrait être réalisée.

Il est aussi important de mentionner que l'évaluation des événements hémorragiques majeurs n'est pas identique dans les deux études pouvant affecter l'interprétation et la comparaison des résultats présentés (Tableau 2). Le Scientific Subcommittee (SSC) de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) avait publié en 2005 un rapport exposant la nécessité d'instaurer une définition uniforme des événements hémorragiques majeurs dans les études non-chirurgicales chez les patients traités par des composés pouvant accroître le risque hémorragique¹⁸. Ces considérations n'ont logiquement pas été prises en charge dans l'étude PETRO qui s'est déroulée avant la publication de ce rapport. En revanche, les premiers recrutements dans l'étude RE-LY datent de décembre 2005 et cette définition aurait pu être mise à jour dans le protocole de l'étude pour la caractérisation des événements hémorragiques majeurs.

En conclusion, cette étude est en faveur du dabigatran éxétilate puisqu'elle prouve qu'il est au moins aussi efficace que la warfarine. Néanmoins, à nos yeux, des questions relatives aux risques liés à l'utilisation du dabigatran éxétilate méritent d'être étudiées plus avant, en particulier l'incidence plus élevée d'infarctus du myocarde qui découlerait sur la nécessité d'instaurer un traitement antiagrégant plaquettaire.

De plus, la publication de l'étude RE-LY précise que dans le groupe warfarine, le pourcentage moyen de la période associée à un INR en zone thérapeutique était de 64%. Néanmoins, certains auteurs estiment qu'il y aurait un bénéfice supérieur de la warfarine par rapport au dabigatran éxétilate si cette zone thérapeutique était respectée au-delà de 79% du temps de traitement¹⁹. Le "Medical Officer Safety Review" fait remarquer également que le risque de saignement sous warfarine est lié au contrôle de l'INR et que les patients bien suivis sous warfarine n'ont aucun avantage à passer au dabigatran éxétilate en termes de risque hémorragique²⁰.

3. Analyse des propriétés propres au dabigatran éxétilate

Sur base des résultats de l'analyse de ces deux études, nous proposons d'investiguer plus en détails certaines propriétés propres au dabigatran éxétilate ou liées à son utilisation qui pourraient avoir un impact sur l'intérêt de l'utilisation du dabigatran éxétilate : l'impact sur l'agrégation plaquettaire, les propriétés pharmacocinétiques, l'existence d'un antidote et le monitoring biologique/clinique.

3.1 Impact du dabigatran sur l'agrégation plaquettaire

Comme mentionné dans l'étude PETRO, l'utilisation de dabigatran éxétilate dans la fibrillation auriculaire, provoque une excrétion accrue de 11-déhydrothromboxane B2, métabolite plaquettaire, en comparaison avec la warfarine⁸. Ceci démontre une activation des plaquettes en présence de dabigatran. Cette information est majeure. En effet, l'activation des plaquettes peut mener à un développement de thrombose artérielle et pourrait dès lors expliquer l'incidence plus élevée d'infarctus du myocarde dans les groupes traités par dabigatran éxétilate sans utilisation concomitante d'ASA en comparaison à la warfarine seule. En dépit du fait que l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine peut être inhibée par le dabigatran, il existe en revanche une augmentation du taux d'activation plaquettaire par l'ADP, inducteur naturel puissant de l'agrégation plaquettaire²¹.

Les auteurs de cette étude soulignent dès lors la possibilité d'instauration d'un traitement antiagrégant plaquettaire associé au dabigatran éxétilate. Néanmoins, cette association dans l'étude PETRO s'est traduite par une augmentation du risque de saignement majeur en comparaison avec la warfarine seule. Des études cliniques sont en cours afin de déterminer l'impact du dabigatran sur l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, en comparaison avec la phenprocoumone.

3.2 Analyse des propriétés pharmacocinétiques

Une caractéristique particulière du dabigatran est sa faible biodisponibilité orale. Sous forme de prodrogue (dabigatran éxétilate), la biodisponibilité du dabigatran est comprise entre 3 et 7%²⁰. Les conséquences peuvent être discutées plus en détails²².

Tout d'abord, il a été démontré lors d'une étude chez l'homme incluant plus de 100 substances que plus la biodisponibilité moyenne (F%) est faible, plus la variabilité inter-sujet de l'exposition, indiquée par le coefficient de variation (CV= (écart type/moyenne *100) (%)), est élevée²³. Le dabigatran éxétilate n'échappe pas à la règle. Ainsi, le CV interindividuel des paramètres pharmacocinétiques (AUCss et Cmax; ss), traduisant l'exposition systémique au médicament, varie d'environ 20 à 40% selon les études et les populations^{23,24}. Prenons par exemple une dose orale multiple de 100 mg de dabigatran éxétilate 3 fois par jour, elle donne une AUCss moyenne de 904 ng/ml.h avec un CV de 25.5%²⁴. Cela signifie que, selon la distribution de probabilité de la population (loi normale gaussienne), 15.9% des patients auraient une Cmax inférieure à 673 ng/ml et 15.9% des patients auraient une Cmax supérieure à 1.134 ng/ml. Cela illustre le fait que ce CV pourrait avoir un impact majeur en termes d'exposition systémique à la molécule. Un risque de sous-expositions et surexpositions pourrait mener respectivement à un manque d'efficacité et donc à un risque accru de maladie thromboembolique veineuse ou à des hémorragies.

L'étude de biodisponibilité du dabigatran éxétilate²⁴ contrebalance cet important coefficient de variation pour les données pharmacocinétiques par le fait que la moyenne des CV des données pharmacodynamiques est inférieure à 10%. Néanmoins, cette affirmation se base sur les mesures des effets anticoagulants du dabigatran par quatre techniques de biologie clinique, à savoir l'activated Partial Thromboplastin Time (aPTT), l'INR, le Temps de Thrombine (TT) et l'Ecarin Clotting Time (ECT). Or, il a été démontré que, sur ces quatre techniques, seuls le TT et l'ECT sont suffisamment sensibles pour mesurer correctement l'effet anticoagulant du dabigatran dans cette zone de concentrations²⁵. Ces deux techniques ont un coefficient de variation moyen pour toutes les mesures de 19.3%, alors que les deux autres avaient un coefficient de variation moyen pour toutes les mesures de 9.1%.

En conclusion, le dabigatran possède une forte variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique interindividuelle qui pourrait justifier un schéma d'administration personnalisé en fonction de la réponse et de l'absorption du médicament.

Ensuite, les principes actifs à faible biodisponibilité sont particulièrement sensibles à la diminution ou à l'augmentation de l'absorption lors d'une interaction médicamenteuse.

Étant un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), les concentrations plasmatiques du dabigatran se retrouvent élevées lorsqu'il est administré en concomitance avec un inhibiteur de cette pompe à efflux. Ainsi, le vérapamil, l'amiodarone (anti-arythmique souvent utilisé dans la fibrillation auriculaire) la clarithromycine, la quinidine et plus spécialement encore le kétoconazole sont des inhibiteurs puissants de la P-gp qui, associés au dabigatran étexilate, exposent le patient à des risques de surdosage et de saignement. Des inducteurs puissants de cette pompe à efflux, comme la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), peuvent réduire la concentration plasmatique en dabigatran d'environ deux tiers²⁶.

Un traitement à base d'un antiacide ou d'un inhibiteur de la pompe à proton peut également réduire la disponibilité du dabigatran (AUC diminué d'environ 30%), car cette molécule nécessite un pH acide pour être absorbée. Dès lors, il est plus prudent d'attendre 2h en cas de prise d'un antiacide avant l'administration du dabigatran étexilate. Il n'y a évidemment aucun effet d'un espacement de la prise pour les inhibiteurs de la pompe à proton.

Il est également important de signaler que le dabigatran peut être pris pendant ou en dehors des repas, ceci prolongeant juste le temps nécessaire à obtenir la concentration plasmatique maximale mais ne modifiant en rien la disponibilité du principe actif.

Une autre particularité inhérente à ce principe actif réside dans son élimination rénale. En effet, le dabigatran est éliminé par voie rénale à raison d'approximativement 80%²⁷. Il existe dès lors un risque de surdosage chez les patients en insuffisance rénale. Ainsi, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine (ClCr) < 30 mL/min), le traitement par dabigatran est contre-indiqué. Les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min) doivent être traités avec prudence et un ajustement de la dose peut être recommandé. Récemment, suite à l'apparition au Japon de 5 cas d'hémorragies fatales chez des patients sous dabigatran, l'EMA a recommandé une évaluation de la fonction rénale avant

l'instauration du traitement pour exclure les patients ayant une insuffisance rénale sévère. De plus, une surveillance sera effectuée durant le traitement lorsqu'une altération de la fonction rénale (exemples : hypovolémie, déshydratation ou lors de certaines co-médications) est suspectée. Les patients de plus de 75 ans ou présentant une diminution de la filtration rénale devraient être suivis au moins une fois par an sur ce paramètre.

3.3 Existence d'un antidote

Au-delà de ces considérations pharmacocinétiques, il est indispensable de signaler l'absence d'antidote au dabigatran à ce jour. Une étude randomisée en double-aveugle contre placebo réalisée en cross-over sur des sujets sains montre l'utilité d'un complexe prothrombinique humain chez les patients sous rivaroxaban, nouvel anticoagulant oral ciblant le facteur X activé. Toutefois, celui-ci se révèle inefficace aux doses utilisées dans l'étude pour inhiber les effets du dabigatran sur la coagulation²⁸. En revanche, certains avancent que la demi-vie plus courte du dabigatran (12 à 14h), comparée à celle de la warfarine (36 à 42h), pourrait contrebalancer le manque d'antidote en termes d'hémorragie en pratique clinique. Néanmoins, cette considération n'est pas pertinente pour tous les AVK car la demi-vie de l'acénocoumarol (8 à 11h) est plus courte que celle de la warfarine¹⁵. Cependant, il est mentionné que l'hémodialyse peut être utilisée pour accélérer la clairance du dabigatran²⁹.

3.4 Monitoring biologique/clinique

Au vu de ces éléments et du risque hémorragique important inhérent à l'utilisation d'anticoagulants oraux relativement puissants, le monitoring de ce médicament est indispensable. Le rapport de l'EMA sur l'évaluation des données pour la demande d'autorisation de mise sur le marché du Pradaxa® (EMA/174363/2008), dans l'indication de prévention des thromboses veineuses profondes chez les patients ayant subi un remplacement total du genou ou de la hanche, est assez explicite à ce sujet. Il est ainsi clairement souligné dans la conclusion de ce rapport que les caractéristiques pharmacocinétiques du dabigatran étexilate, notamment sa faible biodisponibilité (6.5%) avec une large variabilité interindividuelle ainsi que son effet dose-dépendant et le risque de saignement, suggèrent fortement la nécessité d'un monitoring. Néanmoins, le type de monitoring (clinique ou biologique) n'est pas

discuté³⁰. Un monitoring biologique nous paraît raisonnable et différents auteurs soulignent également la pertinence de disposer de tests biologiques validés, sensibles, spécifiques et facilement utilisables^{31,32}. Certains tests sont décrits dans la littérature et sont actuellement en cours d'évaluation. Le traditionnel INR ne permet pas de définir avec précision le dosage en dabigatran et ne devrait pas être utilisé pour mesurer ses effets pharmacodynamiques³¹. Ainsi, comme mentionné auparavant, l'ECT et le TT sont deux techniques permettant d'apprécier l'effet anticoagulant du dabigatran. Des tests plus spécifiques, tels que le test de génération de thrombine (TGT) ou l'Hemoclot Thrombin Inhibitor (HTI), sont également proposés²⁵. Néanmoins, le TT présente le désavantage d'être trop sensible au dabigatran, tandis que l'application du TGT en routine est peu probable voire impossible. A ce jour, l'HTI et l'ECT grâce à leur forte sensibilité, leur linéarité et leur bonne reproductibilité, semblent être les tests les plus appropriés pour effectuer un monitoring des patients sous dabigatran éxétilate dans la plupart des laboratoires³³. Cependant, l'aPTT pourrait être utilisé en screening afin d'éviter l'utilisation abusive de ces tests de laboratoire qui sont certes plus spécifiques mais néanmoins plus coûteux.

4. Conclusions

Le dabigatran éxétilate est une alternative intéressante aux AVK pour la prévention des AVC chez les patients présentant de la fibrillation auriculaire. Il n'est ni inférieur ni supérieur à la warfarine en terme d'efficacité. Le risque d'infarctus du myocarde reste néanmoins préoccupant et mérite une attention particulière en matière de pharmacovigilance et d'études supplémentaires. Si ce risque était confirmé, l'utilisation concomitante d'ASA semble une option qui devrait faire l'objet d'une réévaluation clinique plus poussée en raison des risques hémorragiques liés à cette association. Les effets indésirables gastro-intestinaux, principalement les dyspepsies, ne sont pas à négliger non plus, car elles peuvent mener à un manque de compliance chez le patient. Enfin, nous estimons nécessaire de pouvoir contrôler biologiquement et cliniquement son usage en raison de sa faible biodisponibilité, des risques d'interactions médicamenteuses et de la variabilité interindividuelle importante afin de minimiser les risques de surdosage (saignement) et de sous-dosage (thromboembolie). A cet effet, divers tests sont disponibles à ce jour et permettent un suivi correct des patients traités par le dabigatran éxétilate. La prise en compte de ces différents facteurs nous semble indispensable dans le cadre d'une évaluation du rapport bénéfice/risque ainsi que dans le cadre d'une analyse pharmaco-économique.

Abréviations	
ADP	Adénosine diphosphate
AIT	Accident ischémique transitoire
aPTT	Activated partial thromboplastin time
ASA	Acetyl salicylic acid
AUC _{ss}	Area under the curve (= aire sous la courbe) au steady-state
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti-vitamine K
ClCr	Clairance de la créatinine
C _{max, ss}	Concentration maximale au steady-state
CV	Coefficient de variation
ECT	Ecarin Clotting Time
EMA	European Medicine Agency
ESC	European Society of Cardiologist
HTI	Hemoclot Thrombin Inhibitor
INR	International normalized ratio
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
NNT	Number needed to treat
P-gp	Glycoprotéine P
SSC	Scientific Subcommittee
TGT	Test de génération de thrombine
TT	Temps de thrombine

6. Références

- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal*. 2006; 27: 949-53.
- Fiches de transparence du C.B.I.P. : Prise en charge de la fibrillation auriculaire, http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_VKF.pdf.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001; 285: 2864-70.
- Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2009; 151: 297-305.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007; 146: 857-67.
- Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2011; 154: 1-11.
- Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006; 37: 1070-4.
- Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *The American journal of cardiology*. 2007; 100: 1419-26.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009; 361: 1139-51.
- Nagarakanti R, Ezekowitz, M. D., Parcham-Azad, K., Reilly, P. A., Nehmiz, G., Lionetti, D.A, et al. Long-term open label extension of the prevention of embolic and thrombotic events on dabigatran in atrial fibrillation (PETRO-Ex study). *Circulation*, 2008.
- Chevalier P. Centre Académique de Médecine Générale U. Etude de non infériorité : intérêt, limites et pièges. *Minerva* 2009; 8(7): 100-100.
- Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L, Yusuf S. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *American heart journal*. 2009; 157: 805-10.
- Dabigatran versus warfarine en cas de fibrillation auriculaire. *Minerva*. 2010; 9: 74 - 5.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. 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.
- Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation [Correspondence] <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc0909962>.
- Ezekowitz MD, Nagarakanti R. Dabigatran in atrial fibrillation: pharmacology and clinical trials. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2011.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2002; 347: 969-74.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005; 3: 692-4.
- Gage BF. Can we rely on RE-LY? *The New England journal of medicine*. 2009; 361: 1200-2.
- FDA - Summary review of the Drug Approval Report of Pradaxa® http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000SumR.pdf.
- Christersson C, Johnell M, Siegbahn A. The influence of direct thrombin inhibitors on the formation of platelet-leukocyte aggregates and tissue factor expression. *Thrombosis research*. 2010; 126: e327-33.
- Toutain P. L. et Bousquet-melou A. La biodisponibilité et son évaluation. Département de physiologie petE, Université Paul Sabatier, Toulouse. http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/La_biodisponibilite_et_son_evaluation.pdf.
- Hellriegel ET, Bjornsson TD, Hauck WW. Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: Implications for bioavailability and bioequivalence studies. *Clin Pharmacol Ther*. 1996; 60: 601-7.
- Stangier J, Rathgen K, Staehle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran éxétilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Brit J Clin Pharmacol*. 2007; 64: 292-303.
- van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran éxétilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis and haemostasis*. 2010; 103: 1116-2.
- E.M.A. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) (updated on 23-08-2011).
- Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2011; 31: 326-43.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011; 124: 1573-9.
- Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72: 593-603.
- E.M.A CHMP Assessment report for Pradaxa EMEA/174363/2008 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000829/WC500041062.pdf.
- Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med*. 49: 761-72.
- Mismetti P, Laporte S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *For. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 8: 621-6.
- Mullier F, Douxfils J, Robert S, Devel P, Chatelain C, Chatelain B and Dogne J-M. Dabigatran: safety, usefulness and practical details of drug monitoring. Abstracts of the XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis with the 57th Annual SSC (Scientific and Standardization Committee) Meeting Kyoto, Japan., July 23-28 2011.

Ce travail a été réalisé dans le cadre du mémoire en sciences pharmaceutiques d'Anthony Sternotte, Université Catholique de Louvain, année académique 2010-2011.