

# **COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES CHEZ LES MALADES TRAITÉS PAR ANTI-IIA OU ANTI-XA PAR VOIE ORALE : PRÉVENTION ET TRAITEMENT**

**Anne Godier, Charles-Marc Samama**

Service d'anesthésie-réanimation, Hôtel-Dieu de Paris, 1, place du Parvis  
de Notre-Dame - 75004 Paris

## **INTRODUCTION**

Les nouveaux anticoagulants oraux (ACO) sont en plein développement et ont pour but de remplacer les AVK. Même s'ils seront bientôt plus nombreux, deux d'entre eux sont aujourd'hui commercialisés en France. Le premier arrivé est le dabigatran etexilate (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim), seul anti-IIa oral actuellement disponible depuis le retrait du ximélagatran. Sa mise sur le marché français a été suivie 4 mois plus tard, en avril 2009, par celle du rivaroxaban (Xarelto®, Bayer), inhibiteur direct et spécifique du facteur Xa.

Comme tous les anticoagulants, ces nouveaux ACO exposent à un risque hémorragique, favorisé par un traumatisme, un surdosage accidentel ou volontaire ou la nécessité d'un geste invasif. Le problème réside alors dans la gestion de ce risque. En effet, tandis que la protamine antagonise l'héparine non fractionnée et en partie des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), que les concentrés de complexe prothrombinique et la vitamine K permettent de réverser les AVK, aucun antidote spécifique n'est actuellement commercialisé pour antagoniser les nouveaux ACO. De plus, aucun test biologique n'est encore aisément disponible pour évaluer quantitativement et spécifiquement les effets de ces nouveaux ACO et objectiver ainsi un éventuel surdosage.

L'objectif de ce texte est de discuter le risque hémorragique de ces molécules puis les possibilités thérapeutiques en cas d'hémorragie et enfin les modalités de prévention envisageables en particulier en cas de chirurgie.

**Tableau I**

Caractéristiques des nouveaux anticoagulants oraux

Agent	Cible	Biodisponibilité	1/2 vie	Elimination	Posologie (prévention MTEV)	1 <sup>ère</sup> Prise	antidote
Rivaroxaban Xarelto® Bayer/ Johnson & Johnson	Facteur Xa	> 80 %	7-13h	33 % rein (inchangée) 33% rein (métabolites inactifs) 33 % foie	dose fixe 1 prise/j 10 mg/j	pleine dose 10 mg 6-10h postop	aucun
Dabigatran Pradaxa® Boehringer-Ingelheim	Facteur IIa	6-8 %	14-17h	80 % rein 20 % foie	dose fixe 1 prise/j 220 mg/j	1/2 dose 110 mg 1-4h postop	aucun

## 1. RISQUE HÉMORRAGIQUE

### 1.1. RIVAROXABAN

Le rivaroxaban, dérivé oxazolidone, est un inhibiteur direct (il n'agit pas par l'intermédiaire de l'antithrombine), compétitif, réversible et spécifique du facteur Xa libre ou lié au caillot. Il expose, comme tous les anticoagulants, à un risque hémorragique dose dépendant, comme l'ont confirmé les études de phases II pour la prévention thromboembolique après chirurgie orthopédique majeure [1]. Les hémorragies majeures survenaient chez 0,9 %, 1,3 %, 2,1 %, 3,9 % et 7 % des patients traités respectivement par 5, 10, 20, 40, et 60 mg/j de rivaroxaban.

Ce nouvel ACO a été comparé aux anticoagulants de référence et n'a pas montré de sur-risque hémorragique, que ce soit à dose préventive ou à dose curative. Ainsi, l'analyse poolée des patients inclus dans les 4 essais RECORD a comparé le rivaroxaban à l'énoxaparine pour la prévention thromboembolique veineuse en postopératoire de chirurgie orthopédique majeure (PTH, PTG). Elle a montré que le rivaroxaban, à la dose de 10 mg.j<sup>-1</sup>, n'était pas associé significativement à une majoration des complications hémorragiques [2] : l'incidence des saignements majeurs lors des 12 premiers jours était en effet de 0,3 % avec le rivaroxaban et de 0,2 % avec l'énoxaparine ( $p = 0,23$ ). Il n'y avait pas non plus de différence dans l'incidence de l'ensemble des saignements. Comparé aux AVK et administré à doses plus élevées, 20 mg.j<sup>-1</sup>, le rivaroxaban expose autant au saignement que les AVK : chez les 14 264 patients en fibrillation auriculaire non valvulaire de l'étude ROCKET-AF, l'incidence des hémorragies majeures, cliniquement significatives ou totales était comparable dans les 2 groupes [3]. Aucune différence n'était retrouvée non plus chez les 3449 patients traités pour une thrombose veineuse profonde symptomatique de l'étude EINSTEIN [4].

Si le rivaroxaban semble présenter un risque hémorragique finalement comparable aux anticoagulants classiques, il nécessite cependant d'être prescrit dans le respect des précautions d'emploi, pour ne pas majorer le risque de saignement :

- Le rivaroxaban doit être prescrit dans les indications validées, c'est-à-dire les situations pour lesquelles des données sont disponibles concernant son efficacité et surtout sa sécurité. L'AMM est ainsi définie pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). L'utilisation du rivaroxaban hors AMM expose potentiellement à la survenue d'accident puisque le risque hémorragique associé à l'usage du rivaroxaban n'a pas été évalué dans d'autres situations. Ce risque est par exemple inconnu en postopératoire de chirurgie hémorragique comme celle de la prostate ou après d'autres chirurgies orthopédiques telle la chirurgie rachidienne.
- La première prise doit avoir lieu dans les délais prévus, c'est-à-dire 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale. Une prise plus précoce majore potentiellement le risque hémorragique.
- Le respect des contre-indications permet de prévenir pour partie le risque hémorragique.
  - Le rivaroxaban étant en partie éliminé par le rein, une évaluation de la fonction rénale est nécessaire pour prévenir le risque d'accumulation. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) précise que son utilisation est contre-

indiquée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml.min<sup>-1</sup>. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine de 15 à 30 ml.min<sup>-1</sup>, il existe une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban, conduisant à recommander une utilisation prudente de celui-ci.

-Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients ayant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (RCP) [5]. Il peut être utilisé avec prudence chez les patients cirrhotiques ayant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) si celle-ci n'est pas associée à une coagulopathie.

- Les associations avec des médicaments interférant avec l'hémostase doivent être prises en compte. S'il est évident que le risque hémorragique augmente en cas de co administration avec un autre anticoagulant, cette évaluation est moins claire avec les agents anti-plaquettaires. Chez les volontaires sains, l'association de rivaroxaban et d'aspirine n'a pas montré d'interaction pharmacocinétique [6] tandis que l'association d'AINS (naproxène) au rivaroxaban n'induit que des modifications mineures et non significatives cliniquement (allongement du temps de saignement) [7]. L'analyse post-hoc des 12 729 patients inclus dans les 4 essais RECORD a souligné que l'administration d'aspirine ou d'AINS en association avec le rivaroxaban n'augmentait pas l'incidence des complications hémorragiques comparativement au groupe HBPM [8].
- La co administration d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 et de la P-glycoprotéine (antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir par ex)) et de rivaroxaban entraîne une majoration des effets pharmacodynamiques de ce dernier et ainsi le risque hémorragique [9]. Ces associations ne sont donc pas recommandées. En cas d'inhibition d'une seule des voies de dégradation du rivaroxaban (CYP3A4 ou P-gp), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban augmentent dans une moindre mesure et ne sont pas jugées cliniquement pertinentes.
- Enfin, la commission de transparence de la HAS précise que le rivaroxaban comme les autres médicaments antithrombotiques, doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un risque accru de saignement [5].

## 1.2. DABIGATRAN

Le dabigatran etexilate expose à un risque hémorragique dose dépendant, comme l'ont confirmé les études de phase II pour la prévention thrombo-embolique après chirurgie orthopédique majeure [10]. Il a lui aussi été comparé aux anticoagulants de référence. En prophylaxie postopératoire, le risque hémorragique du dabigatran (150 mg per os une fois par jour ou 220 mg per os une fois par jour) est comparable à celui de 40 mg.j<sup>-1</sup> d'énoxaparine : l'incidence des hémorragies majeures était comparable dans les 3 groupes après chirurgie du genou dans l'étude RE-MODEL [11] ou chirurgie de la hanche dans l'étude RE-NOVATE [12]. Dans l'étude RELY [13] évaluant l'efficacité et la sécurité du dabigatran pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire, les complications hémorragiques étaient comparables à celles des AVK pour la dose élevée de dabigatran (150 mg deux fois par jour) et réduits de 20 % avec la dose de dabigatran de 110 mg deux fois par jour. Le dabigatran était associé à moins d'hémorragies majeures, en particulier intracrânielles, que la warfarine.

Comme les autres ACO, le risque hémorragique est majoré par le non-respect des indications, contre-indications et précautions d'emploi :

- Le dabigatran a obtenu l'AMM 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. L'ACFA ne fait pas encore partie des indications autorisées, l'étude RELY n'ayant été que récemment publiée.
- En prévention postopératoire, la première prise doit avoir lieu dans les délais prévus, 1 à 4 heures après la fin de l'intervention et à demi-dose, pour réduire le risque hémorragique.
- L'élimination est rénale à 80 % et explique l'accumulation en cas d'altération de la fonction rénale. Il existe en effet, par rapport à une fonction rénale normale, un ratio d'accumulation de 1,4 en cas d'insuffisance rénale légère, 1,8 en cas d'insuffisance rénale modérée et 2,4 en cas d'insuffisance rénale sévère [14]. En chirurgie orthopédique majeure, une étude de pharmacocinétique par approche de population a montré une diminution de la clairance du dabigatran de 11 % à chaque diminution de 10 ml/mn de la clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft et Gault [15]. Le dabigatran est contre indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml.min<sup>-1</sup>), tandis que chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml.min<sup>-1</sup>), la dose est diminuée à 150 mg x 1/j.
- L'âge est aussi un facteur de risque hémorragique : chez les sujets âgés de plus de 75 ans, la posologie sera réduite à 150 mg x1/j.
- S'il n'existe pas d'interaction avec le cytochrome P450 ni avec les aliments, le dabigatran interagit cependant avec l'amiodarone (métabolisée par le CYP450 2C9, 2D6, 3A4 et inhibiteur de la P-gp), ce qui augmente son exposition et le risque hémorragique.
- L'association d'agents antiplaquettaires doit être réfléchi. Certes dans les essais de phase III, les patients recevant de l'aspirine (< 160 mg.j<sup>-1</sup>) en association au dabigatran avaient un risque hémorragique comparable à ceux ne recevant que du dabigatran pour la prévention postopératoire de la maladie thromboembolique veineuse [16]. Cependant dans l'étude PETRO, lors de l'évaluation de posologies plus élevées de dabigatran (300 mg x 2/j) l'ajout d'aspirine entraîne une augmentation des complications hémorragiques graves chez des patients traités pour une ACFA [17].

## **2. MONITORAGE BIOLOGIQUE EN CAS D'HÉMORRAGIE OU DE RISQUE HÉMORRAGIQUE**

Le profil pharmacocinétique prévisible de ces nouveaux ACO permet leur administration à dose fixe sans imposer de surveillance systématique de la coagulation. Cependant cette affirmation mérite d'être modulée [18] et dans certaines situations un moyen de monitoring biologique est nécessaire. En effet, en cas d'hémorragie, de suspicion de surdosage ou d'indication chirurgicale, une évaluation de l'anticoagulation effective du patient peut être nécessaire afin de guider les stratégies de prise en charge. Cette évaluation nécessite un test standardisé simple reproductif avec une bonne sensibilité. Or à ce jour, bien que les résultats des tests d'hémostase classiques soient modifiés par l'utilisation des nouveaux ACO, ce test idéal n'est pas encore disponible (Tableau II). De plus,

les données disponibles étant encore peu nombreuses, l'index thérapeutique de ces molécules est mal connu et les zones de surdosage ne sont pas définies.

**Tableau II**

Impact du rivaroxaban et du dabigatran sur les tests d'hémostase standard

	TP	TCA	Fibrinogène	Temps de thrombine	Anti-Xa
Dabigatran	↑	↑	Non modifié	↑↑	Non modifié
Rivaroxaban	↑↑	↑↑	Non modifié	Non modifié	↑

### 2.1. RIVAROXABAN

TP : le rivaroxaban diminue le TP de façon modeste et dépendante de la thromboplastine utilisée, variation qui n'est pas corrigée par l'INR contrairement aux AVK [19].

TCA : le rivaroxaban modifie de façon non linéaire et peu sensible le TCA, avec de grandes variations en fonction du réactif utilisé, le rendant impropre au monitoring [19, 20].

Activité anti-Xa par test chromogénique : Ce test est habituellement employé pour mesurer les niveaux d'héparine et d'HBPM. Une version modifiée, utilisant le rivaroxaban pour la calibration, permet une détermination quantitative du rivaroxaban, pour une large gamme de concentrations [19]. Cependant il persiste encore des variations liées aux réactifs utilisés, rendant nécessaire une standardisation de ce test avant sa généralisation [21].

### 2.2. DABIGATRAN

- TCA : Il existe une corrélation significative entre les concentrations en dabigatran et le TCA, mais cette corrélation est non linéaire, exponentielle, avec un effet plateau. Par conséquent, le TCA apporte une information qualitative et non une quantification précise de l'activité anticoagulante, ce qui le rend peu exploitable dans ce contexte. Pour une posologie de 150 mg x 2/j, le TCA est compris en moyenne entre 1,5 et 2 fois le témoin [22]. En raison de l'effet plateau, ce test est peu sensible pour les taux supratherapeutiques de dabigatran. Cependant un TCA supérieur à trois fois le témoin signe un surdosage [23].
- TP : la corrélation entre concentration de dabigatran et TP est linéaire. Néanmoins, le TP n'est pas utilisable dans ces situations car il est moins sensible que les autres tests et les résultats varient considérablement en fonction du réactif utilisé [23]. Aux doses utilisées pour la prophylaxie en orthopédie, le TP est très peu modifié [24].
- Temps d'écarine (ECT) : Il existe une corrélation linéaire qui permet de déterminer avec une sensibilité correcte les effets anticoagulants du dabigatran, néanmoins ce test n'est pas toujours disponible.
- Temps de thrombine (TT) : Ce test évalue directement l'activité de la thrombine (IIa) dans l'échantillon plasmatique et reflète donc de façon directe l'activité du dabigatran. Cependant, pour des concentrations thérapeutiques, les variations du TT doivent être interprétées avec prudence parce que ce test est très sensible, et en cas de grand surdosage, le rendu des résultats par les automates peut être compromis. Le TT permet donc surtout de détecter une activité résiduelle de dabigatran.
- Hemoclot® : temps de thrombine sensibilisé par dilution qui montre une relation linéaire avec la concentration en dabigatran. C'est un test sensible, précis et

robuste pour détecter l'activité du dabigatran [25]. Il est en développement pour permettre une standardisation de la mesure du dabigatran.

Les travaux en cours devraient apporter des précisions sur les modifications attendues des tests de coagulation au cours de traitement par ces nouveaux ACO. Pour aujourd'hui, des valeurs normales d'activité anti-Xa pour le rivaroxaban et de temps de thrombine pour le dabigatran signent une élimination complète de ces anticoagulants.

### **3. PRISE EN CHARGE D'UNE HÉMORRAGIE**

Il n'existe pas pour l'instant d'antidote disponible pour reverser les nouveaux anticoagulants oraux, et aucun produit n'a fait la preuve de son efficacité pour les antagoniser en cas d'hémorragie majeure. Néanmoins, ces antithrombotiques étant quotidiennement prescrits, il est nécessaire d'envisager une prise en charge en cas d'accident hémorragique.

En premier lieu, devant un accident hémorragique, il faudra distinguer une hémorragie grave, qui nécessite une prise en charge urgente et spécifique, d'une hémorragie non grave, qui sera d'abord prise en charge de façon purement symptomatique.

Dans la mesure où il n'existe pas d'antidote disponible, les mesures conventionnelles non spécifiques à appliquer en cas de saignement sont mises en œuvre : compression mécanique, intervention chirurgicale ou endoscopique, embolisation, transfusion (et interruption du traitement). Outre ces mesures indispensables, des alternatives thérapeutiques plus spécifiques peuvent être évoquées. Les données permettant de les discuter sont parcellaires.

#### **3.1. PRISE EN CHARGE D'UNE HÉMORRAGIE CHEZ UN PATIENT TRAITÉ PAR RIVAROXABAN**

Aucun antidote spécifique du rivaroxaban n'est disponible en cas de complications hémorragiques et la demi-vie terminale moyenne du produit est de 7 à 13 h. Étant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable. Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la conduite à tenir en cas de complications hémorragiques comprend l'utilisation de charbon actif afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban, néanmoins il n'y a pas de donnée publiée montrant le bénéfice de ce choix thérapeutique.

Le RCP indique également « qu'en cas de risque vital pour le patient, l'administration de facteur VII activé recombinant (rFVIIa) pourra être envisagée ». Cependant il précise aussi que l'utilisation du rFVIIa dans cette indication n'est pas documentée. En effet, cette option thérapeutique ne repose que sur des études précliniques non publiées et présentées sous forme d'abstracts.

Dans ces études, le rFVIIa ne réverse que partiellement l'effet anticoagulant du rivaroxaban. In vitro, le rFVIIa corrige le lag time et le tmax du test de génération de thrombine, sans effet majeur sur le potentiel endogène de thrombine [26]. Chez le rat, l'administration d'une forte dose de rFVIIa, 400 µg.kg<sup>-1</sup>, permet de réduire l'allongement du temps de saignement mésentérique induit par le rivaroxaban (temps écoulé entre la lésion d'une petite artère mésentérique et l'arrêt du saignement observé au microscope), tandis qu'une dose de 100 µg.kg<sup>-1</sup> n'a pas d'effet [27]. L'allongement du temps de quick (TQ) est alors par-

tiellement corrigé, mais le rFVIIa ne modifie pas l'activité anti-Xa augmentée par le rivaroxaban. Chez le babouin, 210  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  de rFVIIa réduisent partiellement, d'un tiers, l'allongement du TS secondaire au rivaroxaban et réduisent l'allongement du TQ, sans modification des complexes thrombine anti-thrombine (TAT) [28].

Les concentrés activés de complexe prothrombinique (FEIBA) ont montré aussi une efficacité dans la réversion partielle de l'effet de fortes doses de rivaroxaban chez le babouin et chez le rat [28, 30]. Chez le rat, le FEIBA à 50 ou 100  $\text{UI.kg}^{-1}$  réduit partiellement l'allongement du temps de saignement méésentérique et du TQ secondaire à l'administration en bolus intraveineux de 2  $\text{mg.kg}^{-1}$  de rivaroxaban [29]. Chez le babouin, le FEIBA administré à la posologie de 50  $\text{UI.kg}^{-1}$  normalise transitoirement ( $< 20$  min) le temps de saignement, réduit l'allongement du TQ et augmente la concentration des complexes thrombine anti-thrombine [28].

Les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) (Beriplex®, CSL Behring, Marburg, Germany) ont permis la réversion de l'effet anticoagulant du rivaroxaban chez le rat [31]. A la posologie de 50  $\text{UI.kg}^{-1}$ , ils ont normalisé le TS méésentérique et réduit de façon non significative le TQ, tandis que la dose de 25  $\text{UI.kg}^{-1}$  n'avait aucun effet sur le TS. Ces données ont été confirmées chez le volontaire sain, puisque les CCP administrés à la même posologie de 50  $\text{UI.kg}^{-1}$  permettent de corriger le TP et le potentiel de génération de thrombine [32].

Enfin, un facteur Xa recombinant a montré qu'il pouvait représenter un antidote potentiel pour les inhibiteurs du Xa [34, 35]. Il s'agit d'une protéine modifiée, présentant une forme tronquée de facteur Xa avec un site catalytique inactif et une haute affinité pour les inhibiteurs du facteur Xa. Cette protéine recombinante a un domaine GLA manquant et une mutation d'une Ser en Ala au niveau du site actif. Cet antidote n'a pas d'activité pro ou anticoagulante et n'interfère pas avec les fonctions du complexe prothrombinase. Il a une bonne affinité pour 3 anti-Xa : betrixaban, apixaban et rivaroxaban. Pour chacun de ces anticoagulants, l'ajout de l'antidote réverse de façon dose dépendante l'activité plasmatique inhibitrice du Xa évaluée sur l'activité anti-Xa, la génération de thrombine induite par le facteur tissulaire et les tests d'hémostase standard. In vivo, chez la souris, l'antidote permet une réduction de 50 % des modifications observées de l'INR [32]. Chez le rat anticoagulé par 0,25  $\text{mg.kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  de rivaroxaban, l'administration de l'antidote permet une correction complète et prolongée du TP [33]. Aucun rivaroxaban libre n'était détectable par la suite. Ce facteur Xa recombinant permet donc de neutraliser les anti-Xa in vitro et in vivo et de restaurer l'hémostase, évaluée sur des paramètres biologiques.

Cependant, ces données sont préliminaires. En effet, les critères servant à évaluer l'efficacité de ces antidotes potentiels se limitent à des tests biologiques et à la mesure de temps de saignement. Aucun critère clinique plus robuste n'a jusque-là été employé et aucune donnée clinique humaine ne soutient ces travaux préliminaires. Par conséquent, il est difficile d'adopter une attitude tranchée en cas d'hémorragie. Les CCP et le rFVIIa représentent des solutions potentielles en attendant la progression du développement du facteur Xa recombinant.

### **3.2. PRISE EN CHARGE D'UNE HÉMORRAGIE CHEZ UN PATIENT TRAITÉ PAR DABIGATRAN**

Il n'existe aucun antidote au dabigatran et sa demi-vie est de 14 à 17h.



Le recours au charbon activé a été envisagé, le caractère lipophile du dabigatran permettant d'espérer son adsorption. Deux études préliminaires in vitro confirment cette hypothèse [36]. La première a montré que l'ajout de charbon activé dans un mélange d'eau et de dabigatran en suspension a permis de rendre indétectable la concentration de dabigatran. Cette expérience avait pour but de simuler le contenu de l'estomac, laissant ainsi penser qu'en cas d'intoxication massive récente (< 2 h), un lavage gastrique au charbon activé, ou son absorption orale, permettraient de réduire la quantité absorbable de dabigatran. Dans la seconde étude, le charbon activé était cette fois ajouté à du plasma contenant des concentrations croissantes de dabigatran. Comme précédemment, le charbon permettait de réduire les concentrations de dabigatran, simulant ainsi la prise en charge d'un surdosage plasmatique de dabigatran. Ainsi, l'administration précoce de charbon activé suivie d'épuration sur une colonne de charbon apparaît comme une possibilité thérapeutique séduisante, néanmoins aucune donnée in vivo n'est encore disponible.

Puisque le dabigatran est principalement excrété par voie rénale, le résumé des caractéristiques du produit précise qu'une diurèse suffisante doit être maintenue. De même il indique que le dabigatran peut être dialysé, puisque sa liaison aux protéines plasmatiques est relativement basse (35 %). Cependant, une unique étude soutient cette pratique. Elle a été réalisée sur 6 patients dialysés chroniques ayant reçu 50 mg de dabigatran [37]. La concentration plasmatique d'anticoagulant était plus faible sur la ligne de retour veineux que sur la ligne d'entrée et diminuait au cours du temps, permettant une élimination de 68 % du produit en 4 h.

Si le recours aux mêmes agents prohémostatiques que pour le rivaroxaban peut être envisagé, il est cependant soutenu par très peu d'arguments. Les CCP pourraient avoir un bénéfice dans une étude in vitro mais les données l'évoquant ne sont pas disponibles [22]. Les CCP activés (FEIBA), ont montré dans un abstract une diminution de l'allongement du temps de saignement induit par le dabigatran chez le rat [38]. Aucune autre publication n'a confirmé ces résultats.

Enfin, le rFVIIa ne semble pas permettre de réverser l'effet anticoagulant des inhibiteurs de la thrombine. En effet, in vitro, le rFVIIa ne corrige pas l'inhibition de la génération de thrombine induite par le dabigatran [26]. Chez le rat traité par mélagatran, même administré à doses massives, le rFVIIa ne réduit pas significativement le temps de saignement [39]. Enfin, chez le volontaire sain, l'injection de rFVIIa ne corrige pas la chute du potentiel endogène de thrombine secondaire à l'administration de mélagatran [38].

#### **4. PRÉVENTION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE : PÉRIODE PÉRI-OPÉRATOIRE**

Aucune recommandation n'est établie pour la prise en charge péri-opératoire des patients traités par les nouveaux anticoagulants, que ce soit dans le cadre d'un geste invasif programmé ou en cas de chirurgie urgente. Le texte ci dessous est une ébauche de discussion, établie par analogie avec la gestion péri-opératoire des AVK, évoquant les similitudes et les divergences théoriques. Il repose donc pour partie sur les recommandations pour la pratique clinique (RPC) publiées en 2008 [39], l'autre partie correspondant à des principes de prudence afin de limiter les accidents hémorragiques en attendant que l'expérience et les données

permettent d'affiner les pratiques. Cette prudence est d'autant plus nécessaire que la discussion porte ici sur la gestion des nouveaux ACO administrés hors du cadre strict de l'AMM, pour des traitements au long cours, et à plus fortes doses que pour la prévention thromboembolique postopératoire. En effet, depuis la publication de l'étude RELY [13] et les résultats préliminaires de l'étude ROCKET-AF [3], le dabigatran et le rivaroxaban sont de plus en plus prescrits hors AMM chez des patients porteurs d'une ACFA, ce qui soulève le problème pratique de leur gestion péri-opératoire.

Les nouveaux anticoagulants oraux sont ici considérés comme une classe homogène, malgré leurs différences pharmacocinétiques et dynamiques évidentes, afin de simplifier les schémas de gestion péri-opératoire.

La prise en charge d'un patient traité par les nouveaux anticoagulants oraux et nécessitant une chirurgie ou un acte invasif incite de mettre en balance le risque thrombotique et le risque hémorragique afin de déterminer la conduite à tenir optimale parmi quatre possibilités théoriques : poursuite des ACO, arrêt des ACO sans relais, arrêt des ACO avec relais, prise en charge en urgence. Le choix dépend donc du degré d'urgence et de l'évaluation des risques hémorragiques et thrombotiques. Il faut ensuite établir les modalités d'arrêt, de relais éventuel et de reprise.

#### **4.1. DEGRÉ D'URGENCE DU GESTE INVASIF**

En cas de chirurgie urgente, c'est-à-dire devant être réalisée sans pouvoir attendre l'élimination de l'AOC, il n'y a aucune donnée disponible publiée, quel que soit le type de chirurgie. Une hémostase chirurgicale soigneuse est un pré-requis. En cas de saignement avéré, on se référera à la prise en charge des hémorragies graves.

La suite de la discussion porte donc sur la chirurgie programmée.

#### **4.2. EVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE**

Cette évaluation a été simplifiée par les Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) des AVK dans un but pragmatique. L'objectif était alors de définir les situations à faible risque hémorragique pour lesquelles la chirurgie pouvait être réalisée sans arrêt des AVK. Dans les autres situations, le risque hémorragique, plus élevé, imposait une correction de la coagulation au moment de la chirurgie pour prévenir les accidents hémorragiques, ce qui conduisait donc à l'arrêt planifié des AVK, et suggère de faire de même avec les nouveaux ACO.

Le risque hémorragique dépend du patient et de la procédure :

- Le risque hémorragique lié au patient est fonction de ses antécédents, de l'existence d'une coagulopathie congénitale ou acquise et de la prise concomitante d'autres médicaments interférant avec l'hémostase.
- Les procédures à faible risque hémorragique correspondent aux procédures induisant des saignements peu fréquents, de faible intensité et aisément contrôlés, ce qui inclut la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique et certains actes de chirurgie bucco-dentaire et d'endoscopie digestive... Les autres procédures invasives sont donc considérées à risque hémorragique élevé.

### 4.3. EVALUATION DU RISQUE THROMBOTIQUE

Cette évaluation a été elle aussi simplifiée par les RPC, en divisant le risque thrombotique du patient en risque élevé ou modéré (un patient traité par anticoagulant présente, par définition, un risque thrombotique). Cette évaluation a pour principal but d'estimer le risque thrombotique d'une interruption de quelques jours des ACO afin de déterminer la nécessité ou non d'un relais par un autre anticoagulant, plus maniable ou mieux connu. Le relais, réalisé en cas de risque élevé, permet de réduire la fenêtre sans anticoagulant et donc le risque thrombotique.

Brièvement, le risque est ainsi défini par les RPC (Tableau III) :

- Les patients porteurs d'une valve mécanique (quelle que soit sa position) sont tous considérés à risque thromboembolique élevé.
- Chez les patients porteurs d'une ACFA, le risque thromboembolique est élevé en cas d'antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique. Dans les autres cas, le patient n'est pas à haut risque.
- En cas d'antécédent de maladie thromboembolique veineuse, les patients sont à haut risque thromboembolique en cas d'accident (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) datant de moins de 3 mois, ou de maladie thromboembolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes  $\geq 2$ , au moins un accident sans facteur déclenchant).

**Tableau III**

Evaluation du risque thromboembolique selon la pathologie [39].

	Valve mécanique	ACFA	MTEV
Risque modéré	/	Autres	Autres
Risque élevé	Toutes les valves	AVC/embolie	- EP < 3 mois - TVP proximale < 3 mois - MTEV récidivante

EP embolie pulmonaire, TVP thrombose veineuse profonde, MTEV maladie thromboembolique veineuse

### 4.4. MODALITÉS PRATIQUES (TABLEAU IV)

Pour une chirurgie à risque hémorragique élevé, les nouveaux ACO seront arrêtés. Reste à discuter le délai d'arrêt et la pertinence d'un relais.

**Tableau IV**

Proposition de prise en charge d'un patient traité par AVK ou par nouveaux anticoagulants oraux et nécessitant une chirurgie programmée.

		Risque thromboembolique	
		Faible	Elevé
Risque hémorragique	Faible	<i>Poursuite des AVK</i> Saut d'1 ou 2 prises d'ACO?	<i>Poursuite des AVK</i> Saut d'1 ou 2 prises d'ACO?
	Elevé	<i>Arrêt des AVK</i> Arrêt des ACO	<i>Relais des AVK</i> Relais des ACO

#### 4.4.1. DÉLAI D'ARRÊT

Les caractéristiques pharmacocinétiques théoriques associant une demi-vie beaucoup plus courte que les AVK et une faible variabilité inter-individuelle

pourraient permettre d'envisager un arrêt très bref en préopératoire, puisque 75 % du produit serait éliminé après 2 demi-vies et 87 % après 3 demi-vies. Cette pratique n'est en réalité pas aujourd'hui recommandable parce que les demi-vies différentes d'un ACO à l'autre et surtout parce qu'il existe une variabilité inter individuelle favorisée par le sexe, les âges et les poids extrêmes, l'altération des fonctions rénales et hépatiques et les co-médications [40, 41].

Cette variabilité interindividuelle est plus marquée pour les AVK. Cependant, après arrêt de ceux-ci, 4 jours en moyenne avant l'intervention, l'INR permet de monitorer l'effet anticoagulant résiduel et de vérifier que le seuil de « sécurité hémostatique » est atteint. Ce seuil, en dessous duquel il n'y a pas de majoration des complications hémorragiques péri-opératoires, est représenté par un  $INR < 1,5$ . S'il n'est pas atteint la veille de l'intervention, 5 mg de vitamine K sont administrés.

Or, la poursuite de l'analogie AVK/nouveaux ACO se heurte alors à quelques écueils :

- Comme cela a été évoqué précédemment, il n'existe pas de test de coagulation disponible aujourd'hui en pratique quotidienne pour monitorer la décroissance de l'AOC et obtenir une estimation de la concentration plasmatique résiduelle.
- Le seuil de sécurité hémostatique des nouveaux AOC est inconnu. La disponibilité d'un test biologique n'est pas la seule limite, puisque la concentration plasmatique résiduelle acceptable pour un geste invasif à risque hémorragique est inconnue.
- Aucun moyen d'antagonisation rapide n'est disponible, à l'instar de la vitamine K, si le seuil de sécurité hémostatique n'est pas atteint juste avant l'intervention. Ceci implique de reporter l'intervention et désorganise alors les soins et l'activité chirurgicale.
- En cas d'hémorragie peropératoire, l'évaluation de la concentration plasmatique résiduelle est inconnue et aucune possibilité thérapeutique n'est établie.

Pour toutes ces raisons, un arrêt bref des nouveaux ACO justifié par une spéculation pharmacocinétique n'est pas envisageable parce qu'il expose à des complications hémorragiques, non prévisibles et non contrôlables. En l'état actuel de nos connaissances et de nos moyens, la sécurité d'une procédure à risque hémorragique n'est garantie que par sa réalisation après l'élimination complète de l'anticoagulant chez tous les patients. Ceci n'est possible que si le délai d'arrêt est suffisant pour l'ensemble des patients, quels que soient leurs caractéristiques propres interférant avec la pharmacocinétique. Par analogie avec les AVK, un arrêt 3 à 4 jours avant l'intervention pourrait remplir ces conditions.

#### 4.4.2. RELAIS PÉRI-OPÉRATOIRE

La pertinence et les modalités d'un relais doivent alors être discutées puisque l'arrêt préopératoire des nouveaux ACO expose à un risque thrombotique. Là encore, en absence de données, il peut être suggéré de recourir aux schémas des AVK.

- Un risque thromboembolique élevé conduirait alors à réaliser un relais par une héparine, débutée 24 heures après l'arrêt des AOC.
- Un risque thromboembolique faible conduirait à arrêter les nouveaux ACO dans le même délai mais sans relais.

En postopératoire les ACO seraient réintroduits dès que le risque hémorragique serait contrôlé. En absence de disponibilité de la voie orale, les héparines seront utilisées.

#### 4.4.3. PROCÉDURES À FAIBLE RISQUE HÉMORRAGIQUE

Les procédures à faible risque hémorragique sont réalisables sans arrêt des anticoagulants chez les patients traités par AVK, si leur INR est compris en 2 et 3. En cas d'hémorragie imprévue, les concentrés de complexe prothrombinique et la vitamine K permettent de les antagoniser.

Pour les nouveaux ACO, si le risque hémorragique de la procédure n'est bien sûr pas modifié, tout le reste est à l'aveugle. Le niveau d'anticoagulation, et donc l'existence d'un surdosage, ne sont pas aujourd'hui prédictibles par un test de coagulation de routine, même si la prédictibilité pharmacocinétique est plus stable. En cas d'hémorragie, comme évoqué précédemment, les nouveaux ACO nous laissent fort démunis. Dans ce contexte il est difficile de trancher entre arrêt bref du traitement et réalisation de la chirurgie sans interruption. Le saut d'une ou deux prises pourrait potentiellement apparaître comme une solution intermédiaire, mais nécessite d'être rediscuté.

## CONCLUSION

La prise en charge du risque hémorragique de ces nouveaux anticoagulants oraux est encore mal établie et de nombreuses questions restent en suspens. Aucun antidote n'a fait la preuve de son efficacité et la gestion péri-opératoire de ces molécules n'est pas encore formalisée. Néanmoins, si ces anticoagulants ne sont prescrits que dans le respect strict de leur AMM, qui les limite aujourd'hui à la prophylaxie thromboembolique postopératoire de chirurgie orthopédique, ces situations à risque hémorragique ne sont alors pas encore d'actualité, laissant ainsi quelques délais pour faire progresser recherche et réflexion. Demain, ces nouveaux anticoagulants oraux remplaceront les AVK. Ils seront prescrits au long cours et à plus forte posologie, exposant alors à un risque hémorragique. D'ici là, des réponses doivent être trouvées, pour optimiser le rapport bénéfice/risque de ces molécules émergentes.

---

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Fisher WD, Eriksson BI, Bauer KA, Borris L, Dahl OE, Gent M, Haas S, Homering M, Huisman MV, Kakkar AK, Kälebo P, Kwong LM, Misselwitz F, Turpie AG. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery: pooled analysis of two studies. *Thromb Haemost.* 2007;97:931-7
- [2] Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, Bandel TJ, Homering M, Westermeier T, Kakkar AK. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost.* 2010 Dec 6;105(3)
- [3] Mahaffey K. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarine in patients with non-valvular atrial fibrillation 5ROCKET-AF). Late-breaking clinical trial II. Congrès de l'American Heart Association (Chicago, 13-17 novembre 2010)
- [4] The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 3
- [5] Avis de la commission de transparence de l'HAS du 21 janvier 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/xarelto\\_-\\_ct-6017.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/xarelto_-_ct-6017.pdf)

- [6] Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:981-90
- [7] Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY 59-7939)—an oral, direct Factor Xa inhibitor—has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:469-76
- [8] Eriksson BI, Turpie AG, Lassen MR et al. A pooled analysis of four pivotal studies of rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after orthopaedic surgery: effects of specified co-mediations. Abstract 1986 presented at the American Society of Hematology (ASH) 50th Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA; December 6–9, 2008.
- [9] Duggan ST, Scott LJ, Plosker GL. Rivaroxaban: a review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. *Drugs*. 2009;69:1829-51
- [10] Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo M, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 103-111
- [11] Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-2185
- [12] Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56
- [13] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51
- [14] Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinetic* 2008;47:285-95
- [15] Troconiz IF, Tillmann C, Liesenfeld KH, Schäfer HG, Stangier J. Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (BIBR 1048) in patients undergoing primary elective total hip replacement surgery. *J Clin Pharmacol* 2007;47:371-82
- [16] Eriksson BI, Kurth AA, Friedman RJ, et al. Risk of bleeding with dabigatran etexilate in patients undergoing major orthopaedic surgery is not increased by concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid (abstract PP-MO-167). *J Thromb Haemost* 2009;7: 374
- [17] 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). *Am J Cardiol*. 2007;100:1419-26
- [18] Mismetti P, Laporte S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *For. J Thromb Haemost*. 2010;8:621-6
- [19] Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, Weitz JI, Spiro TE. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Ther Drug Monit*. 2010;32:673-9
- [20] Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*. 2010;103:815-25
- [21] Samama MM, Le Flem L, Guinet C, Perzborn E, Amiral J, Depasse F. Suitability of chromogenic anti-Factor Xa methods to measure rivaroxaban in human plasma. XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Boston, USA, July 11-16, 2009
- [22] van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103:1116-27
- [23] Lindahl TL, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, Strandberg K, Hillarp A. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost*. 2010;105(2)
- [24] Ulehlova J, Slavik L, Krcova V, et al. Laboratory monitoring of dabigatran during orthopedic surgery (abstract PP-WE-142). *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 2):674

- [25] Stangier J, Wetzel K, Wiene W, van Ryn J, Rathgen K. Measurement of the pharmacodynamic effect of dabigatran etexilate: thrombin clotting time. *J Thromb Haemost* 2009;7, Supplement 2: PP-TH-134
- [26] Perzborn E, Harwardt M. Recombinant factor VIIa partially reverses the effects of the factor Xa inhibitor rivaroxaban on thrombin generation, but not the effects of thrombin inhibitors, in vitro. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Supplement 2: P-W-640
- [27] Tinel H, Huetter J, Perzborn E. Recombinant factor VIIa partially reverses the anticoagulant effect of high dose of rivaroxaban a novel, direct factor Xa inhibitor in rats. *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl2: P-W-652
- [28] Gruber A, Marzec UM, Buetehorn U, Hanson S, Perzborn E. Potential of activated prothrombin complex concentrate and activated Factor VII to reverse the anticoagulant effects of rivaroxaban in primates (abstract). *Blood* 2008; 112:Abstract 3825
- [29] Perzborn E, Tinel H. FEIBA reverses the effects of a high dose of rivaroxaban in rats (abstract). *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008; 36:A40 Abstract P061
- [30] Perzborn E, Trabandt A, Selbach K, Tinel H. Prothrombin complex concentrate reverses the effects of high-dose rivaroxaban in rats (abstract). *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl 2):379 PP- MO- 183
- [31] Eerenberg E, Sijpkens M, Kamphuisen P, Meijers J, Levi M. Prothrombin Complex Concentrate Reverses the Anticoagulant Effect of Rivaroxaban In Healthy Volunteers. *ASH* 2010. Abstract 1094
- [32] Lu G, DeGuzman F, Lakhota S, Hollenbach SJ, Phillips DR, Sinha U. Recombinant antidote for reversal of anticoagulation by Factor Xa inhibitors (abstract). *Blood* 2008; 112:Abstract 983
- [33] Lu G, Luan P, Hollenbach S, Abe K, DeGuzman F, Siu G, Hutchaleelaha A, Inagaki M, Conley PB, Phillips DR, Sinha U. Reconstructed recombinant factor Xa as an antidote to reverse anticoagulation by factor Xa inhibitors (abstract). *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 2): Abstract OC-TH- 107
- [34] van Ryn J, Sieger P, Kink-Eiband M, et al. Adsorption of dabigatran etexilate in water or dabigatran in pooled human plasma by activated charcoal in vitro [Abstract no. 1065]. In: 51st ASH Annual Meeting and Exposition [website]. New Orleans (LA): American Society of Hematology; 2009
- [35] Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:259-68
- [36] van Ryn J, Ruehl D, Priepe H, et al. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor dabigatran, by recombinant Factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate (abstract 0370). *Haematologica* 2008; 93 (Suppl 1):148
- [37] Elg M, Carlsson S, Gustafsson D. Effect of activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa on the bleeding time and thrombus formation during anticoagulation with a direct thrombin inhibitor. *Thromb Res*. 2001;101:145-57
- [38] Wolzt M, Levi M, Sarich TC, Boström SL, Eriksson UG, Eriksson-Lepkowska M, Svensson M, Weitz JI, Elg M, Wählander K. Effect of recombinant factor VIIa on melagatran-induced inhibition of thrombin generation and platelet activation in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2004;91:1090-6
- [39] Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sié P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res* 2010;126:167-74
- [40] Mueck W, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Kälebo P, Muelhofer E, Misselwitz F, Eriksson BI. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost*. 2008;100:453-61
- [41] Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:259-68