

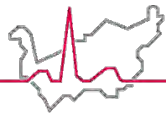
Hôpital du Valais
Spital Wallis

Anticoagulants oraux directs: quelques considérations pratiques

Drs STÉPHANIE BORNET^a, CHRISTODOULOS DOLAPSAKIS^a, Pr PIERRE-AUGUSTE PETIGNAT^a et Dr NIELS GOBIN^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 1453-9

Dr Christodoulos Dolapsakis,
chef de clinique , SMI

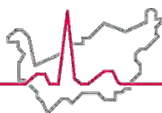


Plan

- **Historique**
- **AOD : indications, contre-indications, caractéristiques**
- **Hépatopathie**
- **Insuffisance rénale**
- **Personnes âgées**
- **Poids extrêmes**
- **Patients oncologiques**
- **Suivi de l'activité anticoagulante**
- **Antidotes**
- **Implications pratiques**

A la recherche de la molécule idéale...

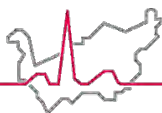
- 1916 : découverte de l'héparine
- 1939 : découverte des propriétés de dicoumarol
- 1940-1950: utilisation de l'héparine aux TVP et EP
- 1948: premiers études sur les AVK au traitement de thrombose
- 1980: développement des HBPM
- 1990: développement du fondaparinux
- 1990: ximelagatran, premier inhibiteur oral de la thrombine
- 2010: dabigatran autorisé pour la FA



Hôpital du Valais
Spital Wallis

AOD: indications et posologies

DCI	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Noms commerciaux	Xarelto	Eliquis	Lixiana	Pradaxa
Formes galéniques	Comprimés à 10, 15 et 20 mg	Comprimés à 2,5 et 5 mg	Comprimés à 15, 30 et 60 mg	Comprimés à 110 et 150 mg
Indications				
• Prévention MTEV en orthopédie	+	+	-	-
• Traitement TVP/EP et récides	+	+	+	+
• Prévention de l'AVC dans la FA non valvulaire	+	+	+	<div> + si avec: <ul style="list-style-type: none"> • antécédent AVC/embolie • FEVG < 40% • Insuffisance cardiaque NYHA ≥ II • ≥ 75 ans • ≥ 65 ans et diabète/hypertension/coronaropathie </div>
Lien avec l'alimentation	Pris avec les repas pour améliorer la biodisponibilité (60 → 80%)	Contient du lactose	Aucun	Aucun
Posologies standards				
• Prophylaxie thrombotique	10 mg 1 x/j	2,5 mg 2 x/j	-	-
• Traitement MTEV/prévention de la récide	MTEV: 15 mg 2 x/j pendant 3 semaines puis 20 mg 1 x/j	MTEV: 10 mg 2 x/j pendant 7 j puis 5 mg 2 x/j <div>Prévention de la récide: 2,5 mg 2 x/j</div>	MTEV: 60 mg 1 x/j (après au minimum 5 jours d'héparine)	MTEV: 150 mg 2 x/j (après au minimum 5 jours d'héparine) <div>Prévention de la récide: 150 mg 2 x/j</div>
• Prévention des AVC	20 mg 1 x/j	5 mg 2 x/j	60 mg 1 x/j	150 mg 2 x/j



Hôpital du Valais
Spital Wallis

AOD: Contre-indications

TABLEAU 3

**Contre-indications absolues
actuelles aux AOD**

- Grossesse
- Allaitement
- Age <18 ans
- Fibrillation auriculaire d'origine valvulaire (valve prothétique mécanique et sténose mitrale)
- Hypersensibilité au principe actif ou à ses excipients
- Saignement actif
- Maladie hépatique avec coagulopathie et risque de saignement «cliniquement significatif»
- **Rivaroxaban**
 - ulcère gastro-intestinal aigu ou maladies gastro-intestinales ulcéreuses
 - endocardite bactérienne
- **Apixaban**
 - intolérance au lactose
- **Edoxaban**
 - lésion ou maladie à risque hémorragique majeur (par exemple, varices œsophagiennes, anévrisme, tumeur, malformation artérioveineuse)
 - utilisation concomitante d'un autre anticoagulant y compris héparines
- **Dabigatran**
 - traitement concomitant avec les inhibiteurs de la P-gp
 - lésion organique avec risque de saignement «cliniquement significatif»

(Selon Swissmedinfo).

2014 ACC/AHA:

Sans valve prothétique (biologique/mécanique), sans sténose mitrale, sans valvuloplastie

2014 EHRA

Sans valve mécanique, sans sténose mitrale, sans «valvulopathie significative»

2016 ECS:

Sans valve mécanique, sans sténose mitrale

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dabigatran versus Warfarin in Patients
with Mechanical Heart Valves

Rivaroxaban: A New Antithrombotic Treatment for Patients With Mechanical Prosthetic Aortic Heart Valve. (CATHAR)

This study has suspended participant recruitment.

(Awaiting results of interim analysis)

Sponsor:

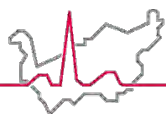
University Hospital Inselspital, Berne

Information provided by (Responsible Party):

University Hospital Inselspital, Berne

AOD: caractéristiques pharmacologiques

TABLEAU 2 Profil pharmacologique des AOD				
Principes actifs	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Mécanisme d'action	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-IIa
Promédicament	Non	Non	Non	Oui
Biodisponibilité	80-100% (66% à jeun)	52,3%	62%	6%
Taux pic	2-4 h	3-4 h	1-2 h	2-3 h
Liaison aux protéines	92-95%	87%	20%	35%
Demi-vie	5-13 h	8-15 h	6-11 h	12-17 h
Élimination rénale	33-36%	25%	50%	>80%
Dialysable	Non	Non	Non	Oui
Élimination hépatique	34% (7% sous forme inchangée)	75%	65%	20%
CYP3A4	+	+	(+)	-
CYP3A5	+	+	-	-
Glycoprotéine-P	+	+	+	+



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Interactions médicamenteuses

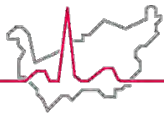
	Interaction forte, association contre-indiquée
	Interaction modérée à éviter
	Interaction possible, à éviter sauf si pas d'autre possibilité
	Pas d'information
↑	Diminution de l'activité anticoagulante.
↓	Augmentation de l'activité anticoagulante.

Inhibiteurs forts de la P-gp:
Dabigatran contre-indiqué

Inhibiteurs forts de P-gp/CYP3A4:
Anti-Xa contre-indiqués

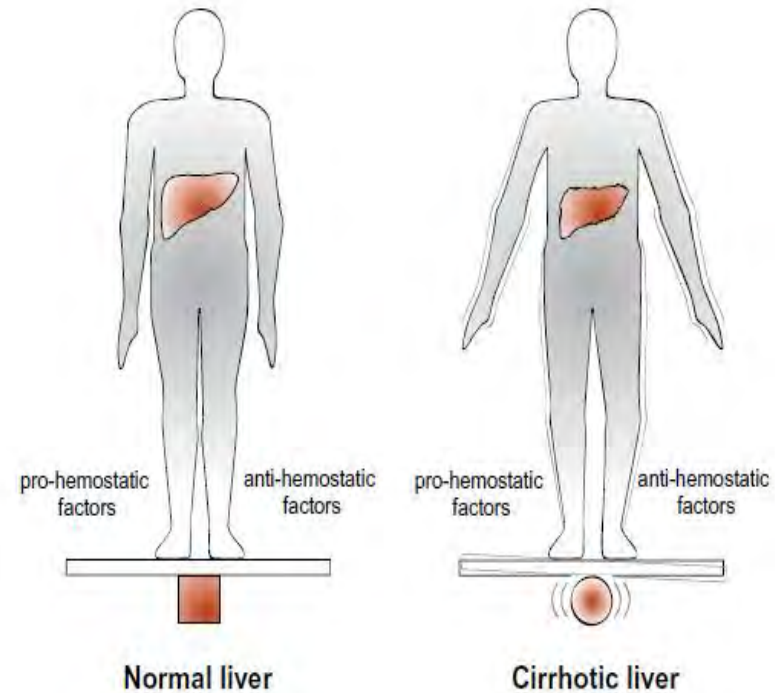
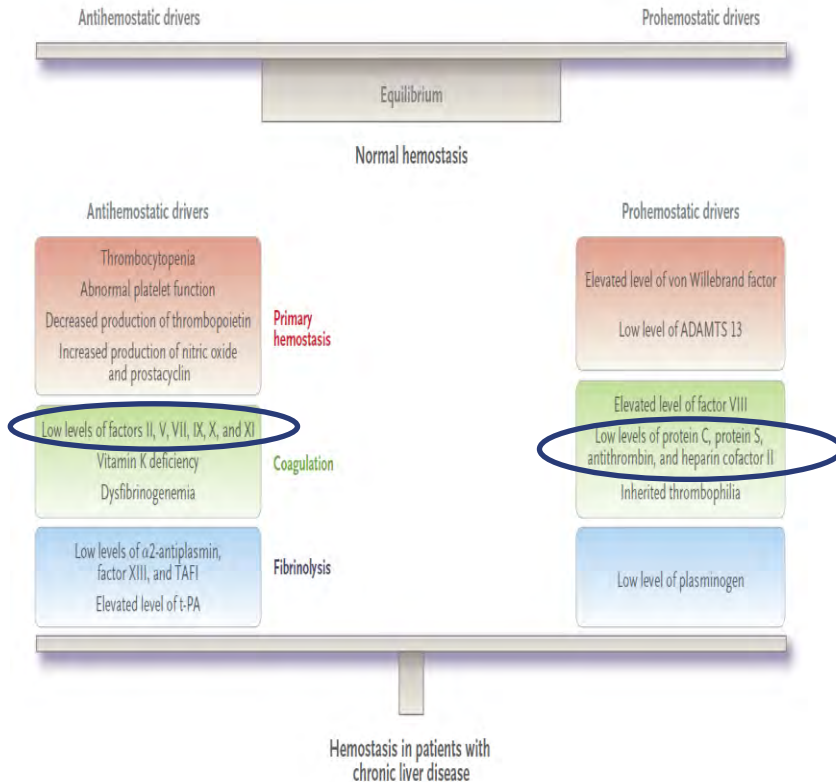
Inducteurs forts de P-gp/CYP3A4
Anti-Xa contre-indiqués

Médicaments	Anticoagulant avec activité anti-Xa	Anticoagulant avec activité anti-IIa
Carbamazépine	↓	↓
Ciclosporine	↑	↑
Clarithromycine	↑	↑
Dexaméthasone	↓	
Diltiazem	↑	
Efavirenz	↓	
Erythromycine	↑	↑
Fluconazole	↑	
Grapefruit	↑	
Millepertuis	↓	↓
Phénobarbital	↓	
Phénytoïne	↓	↓
Propafénone		↑
Quinidine	↑	↑
Ranolazine	↑	↑
Régliasse	↑	
Rifampicine	↓	↓
Ritonavir	↑	↑
Tacrolimus		↑
Vérapamil	↑	↑
Voriconazole	↑	↑



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Cirrhose hépatique



La diminution proportionnelle des facteurs pro et anticoagulants mène à un nouvel équilibre mais plus fragile.

- **Dabigatran:**

- Nécessite hydrolyse par des estérases hépatiques (et intestinales)
- Augmentation du risque d'hémorragie digestive (150mg) vs AVK selon études
- Administration concomitante de Pantoprazole diminue l'AUC par 22%
- 80% élimination rénale

- **Rivaroxaban:**

- Augmentation de l'effet anticoagulant à la cirrhose CHILD B même aux doses diminuées (10mg) mais pas à CHILD A
- Une anamnèse d'HD est un bon prédicteur de récurrence

- **Apixaban:**

- Pas de différence aux pharmacocinétiques entre CHILD A et B (5mg/j)

Cirrhose hépatique

DCI	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Cirrhose (Stades Child-Pugh)				
• Stade A	Possible	Possible	Possible	Contre-indiqué
• Stade B	A discuter	A discuter	A discuter	Contre-indiqué
• Stade C	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué

Rivaroxaban:

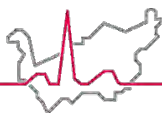
«hépatopathie grave et insuffisance hépatique sévère associées à un risque hémorragique significativement majoré et insuffisance hépatique légère à modérée associée à une coagulopathie»

Apixaban

«est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif»

Dabigatran:

«Aucune expérience clinique n'est disponible chez les patients présentant un taux de transaminases supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale et une insuffisance hépatique (établie aux scores de Child-Pugh A, B et C)»



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Personnes âgées et Dysfonction rénale

DCI	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Adaptation des doses selon la clairance de la créatinine				
• 50-80 ml/min	Non	Non si insuffisance rénale seule	Non	Non
• 30-49 ml/min	15 mg/j avec les repas	2×2,5 mg/j si présence de au moins 2 de ces points: <ul style="list-style-type: none">• ≥80 ans• ≤60 kg• créatinine ≥133 µmol/l	30 mg 1x/j	110mg 2 x/j
• 15-30 ml/min	Contre-indiqué	Contre-indiqué	30 mg 1x/j	Contre-indiqué
• < 15 ml/min	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué
• Autre	-	-	30 mg 1 x/j si: <60 kg, inhibiteur de la P-gp, ClCr > 95 ml/min	>80 ans: 110 mg 2 x/j

Personnes âgées – TVP et EP

TABEAU 5

Proportions de patients > 75ans
ou avec clairance de la créatinine
< 50ml/min dans quelques études

Etudes	Médicaments	Patients > 75ans/ total (%)	Patients ClCr < 50ml/ min/total (%)
RE-COVER I/II	Dabigatran 150 mg 2 x/j	529/5107 (10%)	167/5107 (3%)
EINSTEIN	Rivaroxaban 20 mg 1 x/j	1283/8281 (15%)	664/8281 (8%)
AMPLIFY	Apixaban 5 mg 2 x/j	768/5395 (14%)	327/5395 (6%)
HOKUSAI	Edoxaban 60/30 mg 1 x/j	1004/8292 (12%)	541/8292 (6%)

- **Dabigatran vs AVK:**

Efficacité similaire

Risque hémorragique similaire

- **Rivaroxaban vs AVK:**

Efficacité similaire

Risque hémorragique diminuée

- **Apixaban vs AVK**

Efficacité augmentée aux personnes âgées

Risque hémorragique diminuée

La dysfonction rénale est un facteur
indépendant prédictif de récidence

- **Edoxaban vs AVK**

Efficacité augmentée aux personnes âgées

Risque hémorragique similaire

Personnes âgées

Table 1. Characteristics of Included Studies for DOACs in Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism

Study	Indication	Standard Dose	Phase	Duration, mo
Dabigatran				
Bibr 1048, 2005 ²⁴	AF	110 mg BD or 150 mg BD	II	3
Petro, 2007 ³⁰	AF	150 mg BD extracted	II	3
Re-ly, 2009 ²⁷	AF	110 mg or 150 mg BD	III	24*
Recover I, 2010 ²⁸	VTE	150 mg BD	III	6
Recover II, 2013 ²⁹	VTE	150 mg BD	III	6
Apixaban				
Aristotle, 2011 ²⁶	AF	5 mg BD	III	21.6*
Aristotle-J, 2011 ³²	AF	5 mg BD extracted	II	3
Botticelli-DVT, 2008 ³³	VTE	5 mg BD	II	3
Amplify, 2013 ³¹	VTE	10 mg BD for 7 days then 5 mg BD	III	6
Rivaroxaban				
Rocket-AF, 2011 ²²	AF	20 mg OD	III	23.2*
J-Rocket AF, 2011 ²¹	AF	15 mg OD	III	30
Einstein-DVT Dose Study, 2008 ²³	VTE	20 mg OD extracted	II	3
Einstein-DVT, 2010 ¹⁹	VTE	15 mg BD for 21 days then 20 mg OD	III	3, 6, or 12
Einstein-PE, 2012 ²⁰	VTE	15 mg BD for 21 days then 20 mg OD	III	3, 6, or 12
Edoxaban				
Edox-P2, 2010 ³⁶	AF	30 mg or 60 mg OD extracted	II	3
Edox-P2A, 2010 ²⁵	AF	30 mg OD or 60 mg OD	II	3
Edox-J, 2012 ²⁷	AF	30 mg or 60 mg OD extracted	II	3
Engage-AF-Timi 48, 2013 ³⁵	AF	30 mg OD or 60 mg OD	III	33.6*
Hokusai-VTE, 2013 ³⁴	VTE	60 mg OD	III	3-12

11 études avec des résultats pour >75 ans

Peu de données par les autres 8 études

Age moyen 64-71 ans pour FA

54-59 ans pour TVP/EP

30% des patients > 75 ans

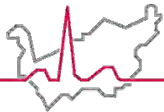
- ✓ **Efficacité similaire à supérieure**
- ✓ **Risque HD augmenté pour Dabigatran,**
- ✓ **Pas de conclusion pour les autres AOD**
- ✓ **Risque hémorragie intracrânienne diminuée**

Rivaroxaban (Rocket-AF): CHADS2 score 3.5

Edoxaban (Engage-AF): CHADS2 score 2.8

Dabigatran (RELY): CHADS2 score 2.1

Abixaban (ARISTOTLE): CHADS2 score 2.1



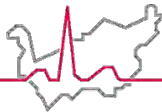
Hôpital du Valais
Spital Wallis

Personnes âgées et Dysfonction rénale



Principes actifs	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Elimination rénale	33-36%	25%	50%	>80%

- ✓ Patients âgés sous-représentés aux études
- ✓ Patients avec IRC sévère (Cockcroft) exclus
- ✓ Méta-analyses difficiles à interpréter
- ✓ Efficacité similaire voir augmentée
- ✓ Risque hémorragique accru avec Dabigatran
- ✓ Risque hémorragie intracrânienne diminuée
- ✓ Profil rénal favorable avec Apixaban

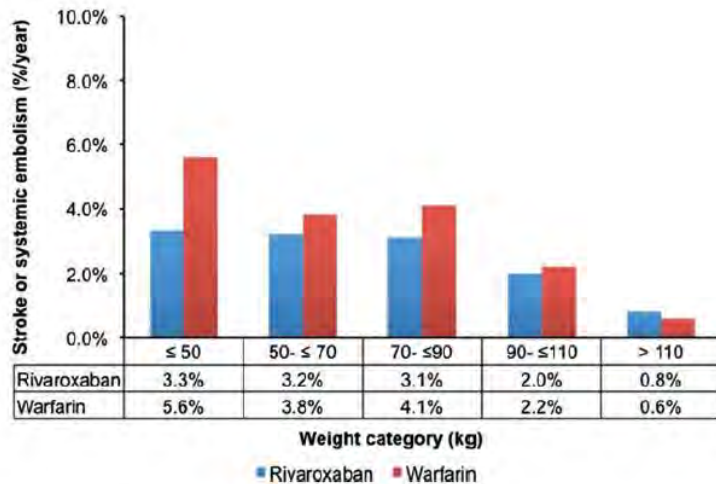


Hôpital du Valais
Spital Wallis

Poids «extrêmes»

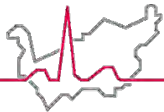
Patients < 60kg:

- ✓ Dabigatran et Rivaroxaban: pas d'adaptation de dose
- ✓ Edoxaban: demi-dose (30mg/j)
- ✓ Apixaban: demi-dose (2.5 mg 2xj) si >80 ans et/ou Créat>133



Patients obèses (BMI>30kg/m2 ou poids > 100kg):

- ✓ Meta-analyse en 2014: poids>100kg ne change pas l'efficacité
- ✓ Rivaroxaban: pas de différence d'efficacité



Patients oncologiques

Study	Patients With Active Cancer, No. (%)
AMPLIFY ²¹	169 (3.1)
BOTTICELLI ²⁸	37 (7.1)
EINSTEIN-DVT ¹⁵	207 (6.0)
EINSTEIN-DVT Dose-Ranging ²⁹	51 (9.4)
EINSTEIN-PE ¹⁷	223 (4.6)
HOKUSAI ¹⁶	208 (2.5)
ODIXa-DVT ³⁰	16 (3.0)
RE-COVER ¹⁸	121 (4.8)
RE-COVER II ¹⁹	100 (3.9)
RE-MEDY ²⁰	119 (4.2)

- **Traitement de 1^{er} choix HBPM: supérieurs aux AVK**

- **Patients oncologiques sous-représentés aux études des AOD:**

pronostic favorable

utilisation de HBPM: critère d'exclusion

- **Meta-analyses et sous-groupes analyses:**

AOD vs AVK et pas AOD vs HBPM

risque hémorragique plus augmenté (mais comparable entre AOD et AVK)

diminution non-significative de récurrence de TVP

- **Hokusai-VTE Cancer Study**

Edoxaban vs daltéparine pour le traitement de TVP/EP

Primaire outcome: récurrence TVP et hémorragie sur 12 mois

Début mars 2015

Fin estimé en décembre 2017

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073682>

Dans l'attente de ces résultats, les AOD ne sont pas conseillés et les HBPM restent le traitement de choix

Situations cliniques où le suivi de l'activité anticoagulante serait utile:

- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Poids extrêmes
- Patients âgées
- Interactions médicamenteuses
- Récurrence des épisodes thrombotiques
- Risque hémorragique accru
- Intervention chirurgicale en urgence
- Suspicion de troubles de l'adhérence thérapeutique

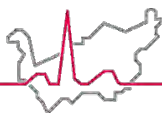
• Dabigatran: how the drug company withheld important analyses

In an investigation by *The BMJ* Deborah Cohen finds that recommendations for use of new generation oral anticoagulants may be flawed because regulators did not see evidence showing that monitoring drug plasma levels could improve safety

Table 2 Pharmacokinetic characteristics of DOACs, including peak concentration (2–5 h post-dose), trough concentration (10–14 h post-dose), time of maximum observed plasma concentration (T_{max}), and terminal elimination half-life ($T_{1/2}$).

	Therapeutic level, ng/mL		T_{max} , h	$T_{1/2}$, h	References
	Peak	Trough			
Dabigatran					
150 mg bid	64–443	31–225	1–3	12–17	[13]
220 mg od	62–447	10–96	1–3	12–17	[13]
Rivaroxaban					
10 mg od	91–195	1–38	2–4	5–9	[14]
20 mg od	160–360	4–96	2–4	5–9	[14]
Apixaban					
2.5 mg bid	36–100	20–94	3–4	6–12	[15]
10 mg bid	122–412	30–412	3–4	6–12	[15]
Edoxaban					
10 mg od	9–58	222–284	1–5	6	[16]
30 mg od	130–174	376–412	1–2	9	[16]
60 mg od	268–336	388–444	1–2	9	[16]

Nevertheless, internal documents show how the company had produced extensive analyses that show how that bleeding risk may be reduced. The company found that if the plasma levels of the drug were measured and the dose was adjusted accordingly major bleeds could be reduced by 30–40% compared with well controlled warfarin. The adjustment would have little or no effect on the risk of ischaemic stroke. It has also identified the plasma levels at which the dose adjustment should occur to reduce the risk of a major bleed.



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Suivi de l'activité anticoagulante

'Subtherapeutic'	'Low Therapeutic' (trough)	'High Therapeutic' (peak)	'Supra Therapeutic'
------------------	----------------------------	---------------------------	---------------------

apixaban

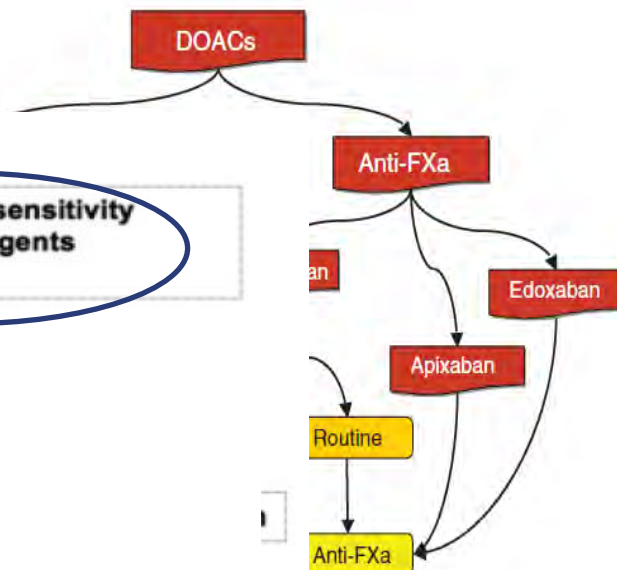
PT	Unaffected or normal result
APTT	Unaffected or normal result
TT	Unaffected or normal result
ECT/ECA	Unaffected or normal result
dTT/DTI	Unaffected or normal result
Anti-Xa assay	measurable result
ACT	Unaffected or normal result
dRRVT	Unaffected or normal result

Key:

	Unaffected or normal result
	measurable result

Variable reagent sensitivity evident; most reagents 'insensitive'

These assays unaffected by apixaban



Suivi de l'activité anticoagulante

TABLEAU 6

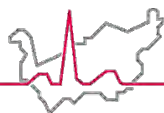
**Effet des anticoagulants oraux directs
sur les tests de la coagulation**

TP: taux de prothrombine; aPTT: temps de thromboplastine partiel activé;
TT: temps de thrombine; Anti-Xa: mesure de l'activité anti-Xa; Anti-IIa: mesure
de l'activité anti-IIa; ⊖: pas de modification de l'effet; ↑: augmentation de l'effet.

Test	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Remarques
TP	⊖ ou ↑	↑	⊖ ou ↑	Rivaroxaban: si normal → activité résiduelle faible (chirurgie autorisée)
aPTT	↑	⊖ ou ↑	⊖ ou ↑	Dabigatran: si normal → activité résiduelle faible (chirurgie autorisée)
TT	↑	⊖	⊖	Dabigatran: si normal → présence exclue
Anti-Xa	Ne s'applique pas	↑	↑	Si taux résiduel normal (12-18h après la dose) → chirurgie autorisée
Anti-IIa	↑	Ne s'applique pas	Ne s'applique pas	Si taux résiduel normal (12-18h après la dose) → chirurgie autorisée

Antidotes : Mesures Générales

- **Arrêt de la substance incriminée**
- **Charbon activé:** idéalement dans les 2h après l'ingestion
- **Plasma frais congelé:**
efficacité limitée pour les anti-Xa et quasi nulle pour le dabigatran
- **Concentrés de complexes de prothrombine:**
la seule option partiellement efficace, posologie de 50 UI/kg
- **Facteur VII activé ou concentrés de facteurs activés:**
doses proposées 90 µg/kg et 80 U/kg respectivement
- **Epuration extra-rénale:**
hémodialyse pour le dabigatran
échange plasmatique pour les autres AOD



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Idarucizumab (Praxbind® antidote Dabigatran)

- ✓ Anticorps monoclonal humanisé
- ✓ FDA autorisation «accéléré» en octobre 2015

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

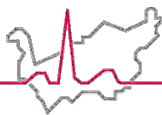
Idarucizumab for Dabigatran Reversal

STUDY TREATMENT

Patients received 5 g of intravenous idarucizumab, which was administered as two 50-ml bolus infusions, each containing 2.5 g of idarucizumab, no more than 15 minutes apart. The 5-g dose was calculated to reverse the total body load of dabigatran that was associated with the 99th percentile of the dabigatran levels measured in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial.^{1,9}

- ✓ 51 patients avec hémorragie majeure
- ✓ 39 patients avec une intervention semi-urgente (<8h) prévue
- ✓ Age moyen 76.5 ans
- ✓ Dernière dose de dabigatran prise avant 15h

- ❑ Normalisation de temps de thrombine et de temps d'ecarine
- ❑ Concentration de dabigatran <20ng/ml pour 24h aux 79% des patients
- ❑ 36/39 patients ont bénéficié de l'intervention avec hémostasie normale aux 92%
- ❑ Pas d'effets secondaires même aux patients sans perturbation de la crase



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Andexanet Alfa (antidote pour anti Xa)

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

used: for patients who had taken apixaban or rivaroxaban more than 7 hours before the administration of andexanet, the bolus dose was 400 mg and the infusion dose was 480 mg. For patients who had taken enoxaparin, edoxaban, or rivaroxaban 7 hours or less before the administration of the bolus dose or at an unknown time, the bolus dose was 800 mg and the infusion dose was 960 mg. These andexanet doses were selected

- ✓ **Facteur X modifié**
- ✓ **Neutralise les AOD, les héparines, le fondaparinux**

- **Etude ANNEXA-4 :**
- Age moyen 77 ans
- Sous rivaroxaban (32), abixaban (31) et enoxaparine (1) – suivi de 30 jours
- Bolus suivi par perfusion continue de 2h
- Réversion rapide de l'activité anti-Xa
- Hémostase excellente/bonne au 79% après 12h

- **Pharmacocinétique:**

Pas d'utilisation des AOD avec les inhibiteurs de P-gp

Biodisponibilité de rivaroxaban diminuée à jeun

- **Cirrhose:**

Les AOD peuvent être utilisés en cas de cirrhose CHILD A ,sauf le dabigatran

Avec prudence si CHILD B

- **Personnes âgées**

L'apixaban semble avoir le meilleur profil de sécurité

- **Patients oncologiques**

Les HBPM restent le traitement de choix pour la MTEV

- **Poids extrêmes**

Edoxaban et Apixaban pour des patients <60kg

Rivaroxaban pour les patients >100kg (seules données connues)

- **Suivi de l'activité anticoagulante**

APTT pour dabigatran, TP pour rivaroxaban comme screening

Temps de thrombine pour dabigatran, activité anti-Xa pour les autres AOD comme suivi

Aucune adaptation de la posologie selon ces résultats

- **Antidotes**

Idarucizumab disponible en hospitalier contre Dabigatran

Merci de votre attention!!



HANGMAN TEACHES KIDS THAT
PUBLIC EXECUTION IS THE
ONLY APPROPRIATE RESPONSE
TO SPELLING WORDS WRONG.