



**HAL**  
open science

# Évaluation des évènements hémorragiques chez les patients en surdosage d'anticoagulants oraux directs (AOD) admis aux urgences de l'hôpital de la Timone

Johann Lumbroso

► **To cite this version:**

Johann Lumbroso. Évaluation des évènements hémorragiques chez les patients en surdosage d'anticoagulants oraux directs (AOD) admis aux urgences de l'hôpital de la Timone. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02388780

**HAL Id: dumas-02388780**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02388780>**

Submitted on 2 Dec 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**  
Aix-Marseille Université

**Évaluation des événements hémorragiques chez les patients  
en surdosage d'anticoagulants oraux directs (AOD)  
admis aux urgences de l'hôpital de la Timone**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 15 Octobre 2019**

**Par Monsieur Johann LUMBROSO**

**Né le 7 décembre 1985 à Grenoble (38)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur MORANGE Pierre-Emmanuel**

**Président**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) SUCHON Pierre**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) LOOSVELD Marie**

**Assesseur**

**Madame le Professeur CAMOIN Laurence**

**Directeur**





**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**  
Aix-Marseille Université

**Évaluation des événements hémorragiques chez les patients  
en surdosage d'anticoagulants oraux directs (AOD)  
admis aux urgences de l'hôpital de la Timone**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 15 Octobre 2019**

**Par Monsieur Johann LUMBROSO**

**Né le 7 décembre 1985 à Grenoble (38)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur MORANGE Pierre-Emmanuel**

**Président**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) SUCHON Pierre**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) LOOSVELD Marie**

**Assesseur**

**Madame le Professeur CAMOIN Laurence**

**Directeur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Administrateur provisoire**: Georges LEONETTI

**Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Asseseurs** :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouïl ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 FRANCES Yves (PU-PH) *Surnombre*  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) *disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BERLAND Yvon (PU-PH) *Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

# Remerciements

## Aux membres du jury :

Je remercie Madame le **Professeur Laurence CAMOIN**,

En tant que directrice de thèse, vous m'avez guidé dans mon travail et m'avez aidé à trouver les solutions pour avancer. Votre énergie et votre motivation communicatives m'ont permis de réaliser un travail aussi abouti. Merci pour votre indulgence et votre patience.

Monsieur le **Professeur Pierre MORANGE**,

Merci de m'avoir honoré en acceptant d'être mon président de thèse. Je vous remercie également de m'avoir conseillé sur mes choix de stage durant mon internat.

Monsieur le **Docteur Pierre SUCHON**,

Merci pour ta présence, ton soutien, ton calme légendaire, ta grande sympathie et pour toutes nos discussions qui m'ont permis de décupler mes connaissances en hémostasie. J'ai vraiment adoré travailler avec toi.

Madame le **Docteur Marie LOOSEVELD**,

J'ai adoré participer à tes cours de D.E.S et à tes explications en staff. Cela m'a permis d'accroître mes connaissances en cytologie, le tout dans la bonne humeur. Merci beaucoup.

## A ma famille :

Je remercie en premier lieu **mes parents** pour leur soutien indéfectible et pour m'avoir poussé dans la filière médicale.

**Mon père** pour m'avoir appris et donné la passion de la médecine.

**Ma mère** pour l'amour et l'énergie qu'elle m'a donné pour franchir les étapes de mes études et de ma vie. Tu m'as toujours soutenu et épaulé dans les moments difficiles, je ne l'oublierai jamais.

**Allison**, ma sœur qui m'a toujours épaulé et été une source constante de relaxation et de force tranquille.

A mes **grands-mères**, mamy **Betty** et mamie **Lina**. **Mamy Betty** pour m'avoir hébergé de nombreuses fois pour recharger les batteries et m'avoir gâté énormément dans ma jeunesse. **Mamie Lina**, pour avoir toujours été fidèle à ses petits-enfants, et pour m'avoir hébergé et particulièrement épaulé pendant mon remplacement à « Rueil-Malmaison » ou plutôt Mantes la Jolie, si j'ose dire.

Une énorme pensée aux grands pères, **papy Roger** et **papy Bernard**, partis bien trop tôt ...

**Papy Roger**, je garde le souvenir de nos merveilleux moments de complicité

**Papy Bernard**, ta bonté et ta générosité sont ancrées dans mon cœur, ainsi que le merveilleux souvenir de tes éclats de rire communicatifs.

Votre lumière continuera à briller et à guider mes pas.  
Je vous aime et vous garde précieusement dans mon cœur.

Mes cousins, tout particulièrement **David** avec qui j'ai grandi. Toi qui m'as fourni une aide, un hébergement et un soutien précieux pendant ma période difficile à Paris. Merci David.

**Tonton Stéphane**, the best.

## Aux amis :

**Victor**, sans aucun doute mon meilleur ami.

**Stephy**

**Les Testis** tout particulièrement **Joseph** avec qui c'est un plaisir de discuter et pratiquer (plus rarement les arts martiaux) et **Babs**, mon copilote de soirée.

## Aux cointernes marseillais :

**Jordan**, avec qui on sait fait de grandes sessions muscu à l'internat et des virées en Megane RS.

**Astrid** : Ma binôme, de boulot, de sport et de soirées endiablées à se foutre des « plombs ».

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>3</b>
<b>Liste des Figures et Tableaux.....</b>	<b>4</b>
<b>1<sup>ère</sup> partie : Les Anti-coagulants oraux directs : BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>5</b>
<b>I. Les anticoagulants oraux directs.....</b>	<b>6</b>
I.1. Anticoagulants oraux directs .....	6
I.2. Mécanisme d'action .....	8
I.3. Pharmacocinétique .....	9
I.4. Facteurs de variabilité de réponse au médicament .....	11
I.5. Effets secondaires .....	15
I.6. Contre-indications .....	19
<b>II. Indications et posologies .....</b>	<b>20</b>
<b>III. Etudes pivot : Place du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des AOD. ....</b>	<b>21</b>
<b>IV. Tolérance hémorragique des AOD dans les groupes à risque ; insuffisance rénale, sujets âgés et poids extrême. ....</b>	<b>23</b>
IV.1. Insuffisance rénale .....	23
IV.2. Patient âgés .....	24
IV.3. Poids extrêmes .....	26
IV.4. Précautions d'usage .....	27
<b>V. Gestion du saignement: traumatisme / chirurgie .....</b>	<b>29</b>
V.1. Conduite à tenir lors de chirurgies ou actes invasifs programmés .....	29
V.1.a Actes invasifs à risque hémorragique faible : .....	29
V.1.b Actes invasifs programmés à haut risque hémorragique (fonction rénale prise en compte selon Cockcroft) .....	30
V.1.c Actes invasifs programmés à très haut risque hémorragique (neurochirurgie ou ponction/anesthésie neuraxiale) .....	30
V.2. Conduite à tenir lors de chirurgies urgente .....	31
<b>VI. Biologie .....</b>	<b>34</b>
VI.1. Conséquences sur les tests usuels de l'hémostase .....	34
VI.2. Mesure du niveau d'anticoagulation .....	35

<b>2<sup>ème</sup> partie : Evaluation des évènements hémorragiques chez les patients en surdosage d'AOD admis aux urgences de l'hôpital de la Timone.</b>	<b>37</b>
<b>I. Contexte : Etude rétrospective au SAU Timone</b>	<b>38</b>
<b>II. Matériels et méthodes</b>	<b>38</b>
II.1. Population étudiée	38
II.2. Exploration de la coagulation	38
II.3 Analyse statistique	39
<b>III. Résultats</b>	<b>39</b>
III.1 Description de la population	39
III.2 Saignements	39
III.3. Caractérisation des saignements	40
III.4 Population avec saignement	41
III.5 Prise en charge du surdosage (saignement ou pas).	43
III.6 Types d'hémorragies	43
III.7 Prise en charge du saignement avéré (n=15)	43
III.8 Patients Insuffisants rénaux	44
III.9 Gestion de la suite (survie, mort, reprise du traitement ou pas)	45
<b>IV. Discussion et conclusion</b>	<b>46</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>49</b>
<b>Annexes</b>	<b>53</b>

## Liste des abréviations

<b>AOD :</b>	Anticoagulants Oraux Direct
<b>AVK :</b>	Anti Vitamines K
<b>IMV :</b>	Intoxication Médicamenteuse Volontaire
<b>TP :</b>	Taux de Prothrombine
<b>TCA :</b>	Temps de céphaline activé
<b>TT :</b>	Temps de Thrombine
<b>TC :</b>	Traumatisme crânien
<b>FA :</b>	Fibrillation Auriculaire
<b>FANV :</b>	Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire
<b>MTEV :</b>	Maladie Thrombo Embolique Veineuse
<b>EP :</b>	Embolie Pulmonaire
<b>TVP :</b>	Thrombose Veineuse Profonde
<b>Xaban :</b>	Rivaroxaban + Apixaban
<b>Gatran :</b>	Dabigatran
<b>P-gp :</b>	Glycoprotéine p
<b>Pna :</b>	Paranitra-aniline
<b>CTAD :</b>	Citrate-Théophylline-Adenosine-Dipyridamole
<b>CCP :</b>	Concentré de complexes prothrombiniques
<b>FEIBA:</b>	Factor-Eight-Inhibitor-ByPassing-Activity
<b>CICr :</b>	Clairance de la Créatinine
<b>PTH :</b>	Prothèse totale de hanche
<b>PTG :</b>	Prothèse totale de genou
<b>SAU :</b>	Service d'accueil des urgences
<b>RCP :</b>	Réunion de concertation pluridisciplinaire

## Liste des Figures et Tableaux

Figure 1 :	Structure chimique du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban (31) .....	9
Figure 2 :	Cascade de la coagulation avec les différentes cibles des anticoagulants (28).....	10
Figure 3 :	Rôle de la glycoprotéine p (P-gp) (21) .....	12
Figure 4 :	Inducteurs et inhibiteurs et les conséquences sur les taux plasmatiques.....	13
Figure 5 :	Interactions médicamenteuses avec le rivaroxaban (3) .....	15
Figure 6 :	Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le dabigatran donnant lieu à des recommandations (3) .....	16
Figure 7 :	Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le rivaroxaban et l'apixaban (3)...	16
Figure 8 :	Comparaison des trois AOD versus la warfarine dans les épisodes hémorragiques selon Mitchell et al. Clin Appl Thromb Haemost 2013. (39).....	18
Figure 9 :	Sécurité (hémorragies intracrâniennes et hémorragies majeures) des AOD en fonction de l'âge (41) .....	19
Figure 10 :	Comparaison de l'apixaban à la warfarine dans les embolies systémiques en fonction de la fonction rénale selon Cockcroft. Comparaison de l'apixaban à la warfarine dans les embolies systémiques en fonction de la fonction rénale selon la méthode d'estimation du DFG par le CKD EPI. Comparaison de l'apixaban à la warfarine dans les embolies systémiques en fonction de la fonction rénale selon Cystatin. Toutes les valeurs p sont basées sur des taux de filtration glomérulaire estimés continus.(3).....	20
Figure 11 :	Comparaison de l'apixaban à la warfarine dans les saignements majeurs en fonction de la fonction rénale selon Cockcroft .Comparaison de l'apixaban à la warfarine dans les saignements majeurs en fonction de la fonction rénale selon la méthode d'estimation du DFG par le CKD EPI. Comparaison de l'apixaban à la warfarine dans les saignements majeurs en fonction de la fonction rénale selon Cystatin. Toutes les valeurs p sont basées sur des taux de filtration glomérulaire estimés continus. (3) .....	21
Figure 12 :	Sécurité en fonction de l'âge .....	26
Figure 13 :	Effet de l'âge et de l'insuffisance rénal sur le saignement majeur .....	27
Figure 14 :	Simulations of rivaroxaban plasma concentration–time profiles in typical patients. (27).....	28
Figure 15 :	Predicted plasma rivaroxaban concentration–time profiles for extremes in age, renal function and body weight (27).....	29
Figure 16 :	Prise en charge d'une chirurgie programmée sous AOD à faible risque hémorragique selon les recommandations 2015 du GIHP (48).....	31
Figure 17 :	Patient traité par AOD et nécessitant un acte invasif programmé (48) (49).....	32
Figure 18 :	Gestion de l'hémorragie sous AOD en fonction de l'organe selon le GIHP (49) .....	34
Figure 19 :	Charbon activé et apixaban. (17) .....	35
Figure 20 :	Molécules utilisées chez les patients inclus .....	41
Figure 21 :	Taux de saignement dans la population incluse.....	42
Figure 22 :	Patients hémorragiques en fonction des molécules .....	44
Figure 23 :	Différence d'âge entre les 2 populations.....	44
Figure 24 :	Indicateur statistique taux circulant « saignement » .....	46
Figure 25 :	Taux d'insuffisance rénale dans la population inclus. ....	46
Tableau 1 :	Les AOD : Formes et dosages disponibles en France en janvier 2019.....	6
Tableau 2 :	Pharmacologie des AOD (1).....	8
Tableau 3 :	Indications et posologie des différents AOD (2) .....	18
Tableau 4 :	Adaptation et contre-indications des AOD en fonction de l'insuffisance rénale (29).....	21
Tableau 5 :	Paramètres clinicobiologiques des patients inclus. ....	36
Tableau 6 :	Classification de GUSTO (31) .....	37
Tableau 7 :	Statistiques insuffisance rénale. ....	41

**1<sup>ère</sup> partie :**  
**Les Anti-coagulants oraux directs :**  
**BIBLIOGRAPHIE**

## **I. Les anticoagulants oraux directs**

### **I.1. Anticoagulants oraux directs**

Les anticoagulants oraux directs ont révolutionné la prévention et la prise en charge des événements thromboemboliques. Ces molécules ont amélioré le confort de vie des patients. Elles ont également modifié la pratique des médecins. Nous évoquerons principalement le lien entre l'utilisation de ces molécules et le risque hémorragique.

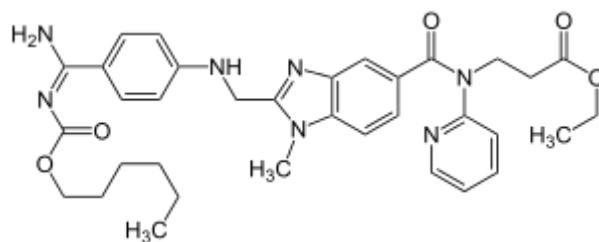
Les nouveaux anticoagulants oraux (NACOS) ou anticoagulants oraux directs (AOD) constituent la dernière famille de médicaments anticoagulants mise sur le marché depuis 2009. Ces derniers ont été développés afin de remplacer progressivement la prescription des AVK. En effet, les AOD présentent de nombreux avantages par rapport aux AVK : délai d'action très rapide, absence d'adaptation de la posologie selon le poids, la taille ou le sexe, plus de nécessité d'examen de suivi biologique mensuel et diminution des interactions médicamenteuses.

Au mois de juin 2019, 3 molécules sont disponibles en France. Il s'agit du dabigatran etexilate, de l'apixaban et du rivaroxaban.

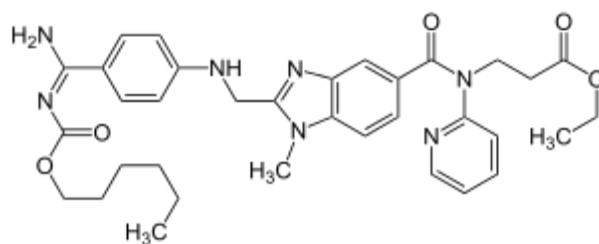
Depuis la commercialisation du premier AOD en 2008, la prescription de ces nouvelles molécules va croissante et les AOD représentaient environ 50 % des anticoagulants oraux prescrits en France selon les données de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

<b>Molécules (DCI)</b>	<b>Princeps</b>	<b>Forme galénique</b>
<b><i>Rivaroxaban</i></b>	<b>XARELTO®</b>	Comprimés 10, 15 ou 20mg
<b><i>Apixaban</i></b>	<b>ELIQUIS®</b>	Comprimés 2,5 ou 5mg
<b><i>Dabigatran</i></b>	<b>PRADAXA®</b>	Gélules 75, 110 ou 150mg

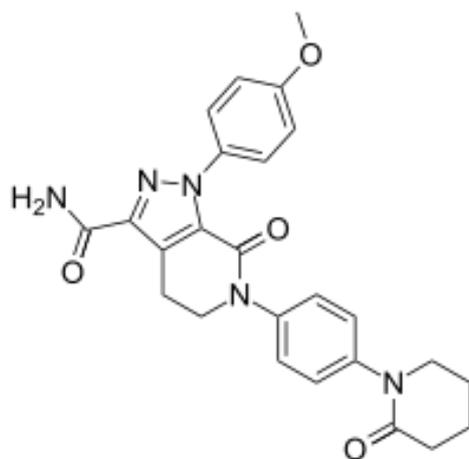
Tableau 1: Les AOD : Formes et dosages disponibles en France en janvier 2019



Dabigatran (PRADAXA®)



Rivaroxaban (XARELTO®)



Apixaban (ELIQUIS®)

Figure 1 : Structure chimique du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban (31)

## I.2. Mécanisme d'action

Contrairement aux autres molécules anticoagulantes comme les héparines, le fondaparinux ou les AVK, les nouvelles molécules agissent de façon spécifique et directe sur un facteur de la coagulation

Comme leur nom l'indique, leur mode d'administration se fait par voie orale et leur mode d'action est direct (contrairement aux héparines et AVK). (1)

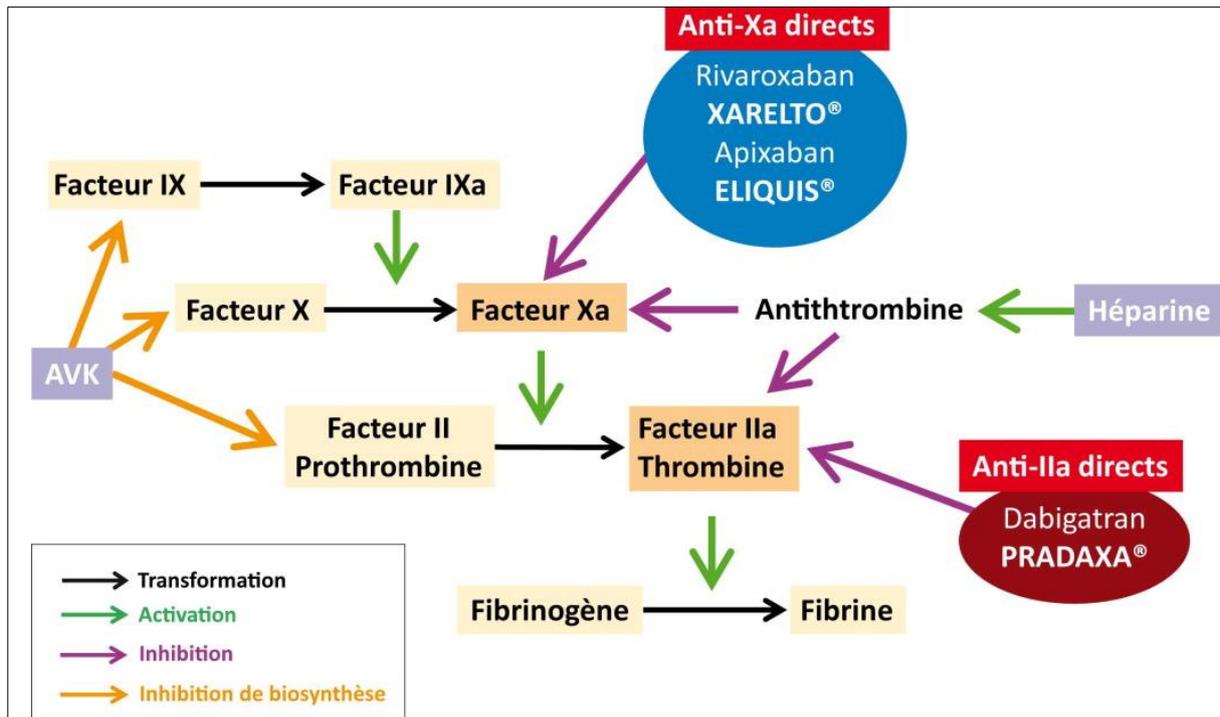


Figure 2 : Cascade de la coagulation avec les différentes cibles des anticoagulants (28)

**Inhibiteurs du facteur IIa :** Le seul AOD anti IIa disponible est le dabigatran etexilate. Le ximélagatran a été retiré du marché pour toxicité hépatique. Le dabigatran etexilate, une fois hydrolysé en dabigatran inhibe la thrombine libre et la thrombine liée au caillot.

**Inhibiteurs du facteur Xa :** Le rivaroxaban et l'apixaban sont les premiers inhibiteurs oraux directs et sélectifs du facteur Xa (1). Le facteur Xa occupe une place centrale dans la coagulation car il représente le point de départ de la voie commune aux 2 systèmes de la coagulation.

### I.3. Pharmacocinétique

Caractéristiques communes :

Ces AOD possèdent un délai d'action rapide et des interactions médicamenteuses moindres par rapport aux AVK. Le temps pour atteindre le pic de concentration (Tmax) est en moyenne de 2 heures. Leur demi-vie est d'environ 12 heures. Leur fenêtre thérapeutique est large. Ces molécules sont des substrats de la Glycoprotéine P (P-gp). Cette protéine membranaire appartient à la famille des transporteurs membranaires de type ATP-binding cassette. Elle joue le rôle de pompe à efflux vis-à-vis de nombreux médicaments et limite leur passage à travers les principales barrières de l'organisme. Au niveau intestinal, en particulier, elle agit en effectuant une réabsorption du médicament (schéma) et modifie donc sa biodisponibilité.

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran (etexilate)
Nom commercial	Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®
Cible	Facteur Xa (compétitif)	Facteur Xa (compétitif)	Facteur IIa (compétitif)
Biodisponibilité	80%	70%	7%
T max	3h	3h	3h
½ vie	12h	12h	12h
Nb de prises	1	2	1 ou 2
Excrétion rénale	30% forme active 30% métabolites	25%	80%
Antidote	N	N	O
Liaison aux protéines	95%	87%	35%
Pharmacocinétique linéaire	N	O	O

Tableau 2 : Pharmacologie des AOD (1)

#### Les anti-Xa : les Xabans

Les Xabans sont directement actifs et se caractérisent par un métabolisme hépatique dépendant des cytochromes P450 principalement les cytochromes PA4 et les cytochromes P3A5. Leur voie d'élimination se fait partiellement par voie rénale (environ 30%) sous forme active mais aussi sous forme de métabolites inactifs (30%). Il y également une élimination par voie fécale (30%). Les Xabans ne possèdent pas d'antidotes mis sur le marché à l'heure actuelle mais des études sont en cours pour en obtenir très prochainement. Leur liaison aux protéines est forte (>85%) (1)

## Dabigatran étexilate

Il n'est pas directement actif. Le dabigatran étexilate est en fait une prodrogue rapidement hydrolysée en dabigatran pour être actif. Son métabolisme se fait au niveau hépatique par l'enzyme UGT (Uridine 5'-diphospho-glucuronyltransferase).

Il possède une biodisponibilité de 7% possède une demi vie d'environ 12h.

Son mode d'élimination se fait quasi-exclusivement par voie rénale 80%, ce qui permet à la dialyse d'être très efficace en cas de surdosage. Le dabigatran etexilate est le seul AOD pour lequel un antidote est disponible sur le marché. Il s'agit de l'Idarucizumab, un fragment d'anticorps humanisé dirigé contre le dabigatran (fragment Fab). Sa liaison aux protéines est faible (35%).

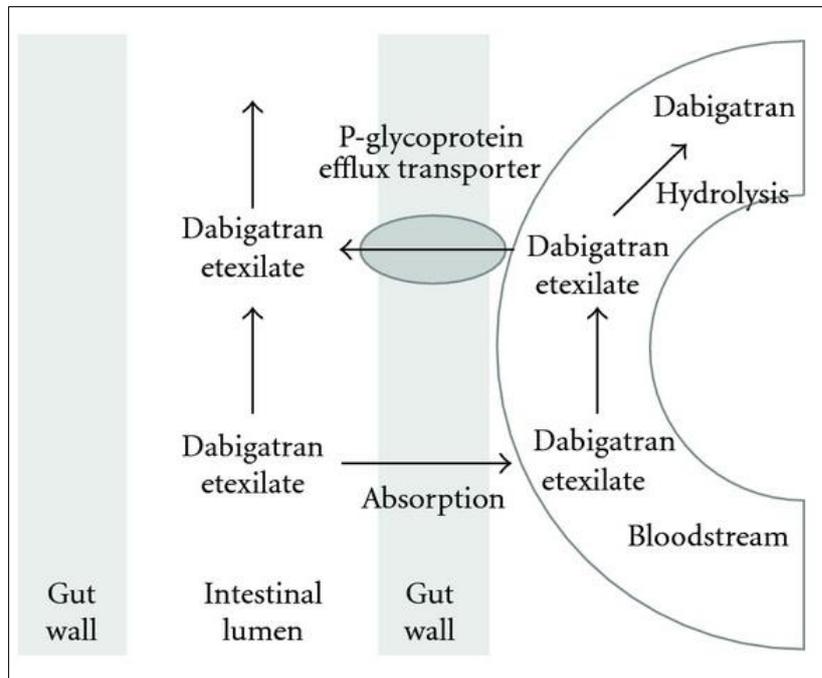
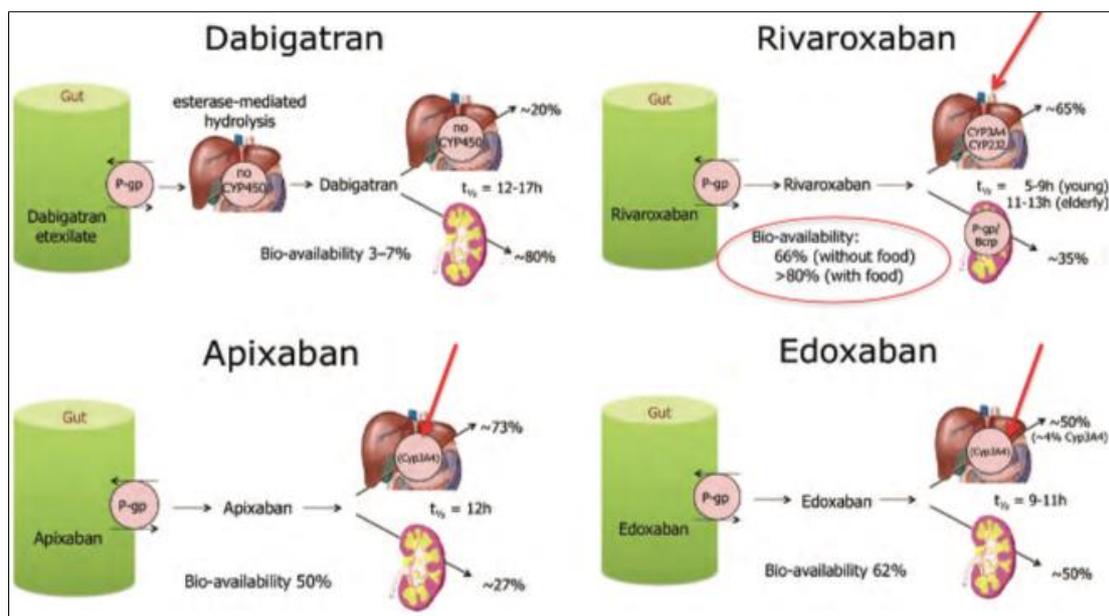


Figure 3: Rôle de la glycoprotéine p (P-gp) (21)



## I.4. Facteurs de variabilité de réponse au médicament

### -Interactions médicamenteuses: (24) (25)

## Interactions médicamenteuses et Cytochromes P450

- Inhibition des CYP450:
  - ↓ activité enzymatique et du métabolisme
  - ↑ concentration du médicament
  - ➔ *renforcement de l'efficacité ou apparition d'une toxicité*
- Induction des CYP450 :
  - ↑ activité enzymatique et du métabolisme
  - ↓ concentration du médicament
  - ➔ *perte d'efficacité ou apparition d'une toxicité si le métabolite est toxique*

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban <sup>a</sup>	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18% <sup>29</sup>	No data yet	No effect <sup>30</sup>	No effect <sup>27,31</sup>
Digoxin	P-gp competition	No effect <sup>32</sup>	No data yet	No effect <sup>30</sup>	No effect <sup>27,33</sup>
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12–180% <sup>24</sup> (reduce dose and take simultaneously)	No data yet	+53% (SR) <sup>30</sup> (reduce dose by 50%) <sup>a</sup>	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect <sup>24</sup>	+40% <sup>SmPC</sup>	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Quinidine	P-gp competition	+50%	No data yet	+80% <sup>30</sup> (reduce dose by 50%) <sup>b</sup>	+50%
Amiodarone	P-gp competition	+12–60% <sup>24</sup>	No data yet	No effect <sup>30</sup>	Minor effect (use with caution if CrCl 15–50 ml/min)
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibitor	+70–100% (US: 2 × 75 mg)	No data yet	+85% (reduce dose by 50%) <sup>a</sup>	No data yet
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole	P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140–150% (US: 2 × 75 mg)	+100% <sup>SmPC</sup>	No data yet	Up to +160% <sup>28</sup>
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) <sup>27</sup>
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp competition	No data yet	No data yet	No data yet	+50%
Clarithromycin; erythromycin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15–20%	No data yet	No data yet	+30–54% <sup>26,27</sup>
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase <sup>SmPC</sup>	No data yet	Up to +153% <sup>17</sup>
Rifampicin; St John's wort; carbamazepine; phenytoin; phenobarbital	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	–66% <sup>14</sup>	–54% <sup>SmPC</sup>	–35%	Up to –50%

Figure 4 : Inducteurs et inhibiteurs et les conséquences sur les taux plasmatiques

Parmi les Inhibiteurs enzymatiques, nous comptons les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et les inhibiteurs de la glycoprotéine (P-gp). Nous pouvons citer les antifongiques azolés, la dronédarone l'amiodarone, certains macrolides (érythromycine, claritromycine), inhibiteurs de protéases, la cyclosporine, le tacrolimus et à un moindre degré la fluoxétine et le pamplemousse.

Sachant que nous nous intéressons particulièrement à la survenue des hémorragies sous AOD, il faut préciser que ce sont les antifongiques azolés et la dronédarone qui inhibent les systèmes enzymatiques des AOD (P-gp et CYP 450). La quinidine et l'amiodarone sont également responsables 'augmentation des taux circulants. En effet, comme le montre le tableau ci-dessus les antifongiques azolés provoquent une augmentation entre 100 et 160% de la concentration plasmatique en AOD. La dronédarone provoque une augmentation entre 70 et 100% de la concentration plasmatique en AOD. La quinidine et l'amiodarone entraînent de façon moindre une augmentation entre 12 et 80% de la concentration plasmatique en AOD.

Il est à noter que la majorité des substrats de la P-gp sont également métabolisés par le CYP 3A4. Ce double mécanisme explique ainsi les risques de surdosage qui majorent la concentration plasmatique des AOD et augmentent donc leur risque hémorragique.

Tout comme les inhibiteurs, les Inducteurs enzymatiques sont représentés à la fois par les inducteurs du CYP 3A4 et de la P-gp. Il s'agit des antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital), de la rifampicine, de la névirapine, du millepertuis (plante et médicament) et de la carbamazépine.

En effet, le cytochrome P3A4 fait partie de la famille des cytochromes P450 impliqué dans le métabolisme de la majorité des médicaments. Il entraîne des réactions d'oxydo-réduction dans le foie qui rendent polaire le médicament ce qui permet son excrétion dans les urines via les reins. La P-gp est un transporteur qui expulse des substrats en réponse à la fixation d'ATP.

Médicaments	Association avec le rivaroxaban	Concentration plasmatique du rivaroxaban	Commentaires
Acétaminophène, cyclosporine, nifédipine, féléodipine, midazolam, triazolam, quinidine, fluconazole, dexaméthasone, érythromycine	✓	↔	Association possible sans limitation
Simvastatine, atorvastatine	✓	↔	Association possible sans limitation
Vérapamil, amiodarone, digoxine	✓	↔	Association possible sans limitation
Antacides, oméprazole, antagonistes du récepteur H2, ranitidine	✓	↔	Association possible sans limitation
AAS (≤ 100 mg), clopidogrel (75 mg)	✓	↔	Augmentation du risque hémorragique, comme sous AVK ou HBPM
Naproxène, AINS	✓	↔	Augmentation du risque hémorragique, comme sous AVK ou HBPM
Clarithromycine, télichromycine	≈	↗	Prudence chez les patients avec insuffisance rénale
Rifampicine, phénobarbital et substances apparentées, phénytoïne, carbamazépine et millepertuis	✗	↓	Concentration plasmatique du rivaroxaban significativement diminuée
Antifongiques azolés: kétaconazole, itraconazole, miconazole, voriconazole, posaconazole	✗	↑	AUC augmentée d'environ 2,6 fois
Inhibiteurs de la protéase du VIH: ritonavir, indinavir, atazanavir...	✗	↑	AUC augmentée d'environ 2,5 fois
Double antiagrégation plaquettaire (AAS et clopidogrel, AAS et prasugrel, AAS et ticagrelor)	✗	↔	Rivaroxaban > 5 mg ≥ risque hémorragique significativement majoré (comme sous AVK ou HBPM)

✓ = Association avec le rivaroxaban sans danger.  
 ≈ = Prudence (voir texte), en particulier chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.  
 ✗ = Une utilisation concomitante du médicament et du rivaroxaban doit être évitée.  
 AAS: acide acétylsalicylique; AVK: antivitamines K; HBPM: héparines de bas poids moléculaire; AUC: air sous la courbe.

Figure 5 : Interactions médicamenteuses avec le rivaroxaban (3)

Médicaments	Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques	Recommandations
Kétoconazole Ciclosporine Itraconazole Tacrolimus	↑ 150%	<b>Contre-indication absolue</b>
Amiodarone Quinidine Vérapamil	↑ 60% ↑ 50% ↑ 70-150%	<b>Réduction de dose</b>
Clarithromycine	↑ 2%	Surveillance
Rifampicine Millepertuis Carbamazépine Phénytoïne	↓ 70%	A éviter

Figure 6 : Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le dabigatran donnant lieu à des recommandations (3)

Médicaments	Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques		Recommandations
	Rivaroxaban	Apixaban	
Kétoconazole Ritonavir Antiprotéases Itraconazole Voriconazole Posaconazole	↑ 160% ↑ 150%	↑ 100%	A éviter
Clarithromycine Erythromycine Diltiazem	↑ 50% ↑ 30%	↑ 40%	Aucune recommandation
Rifampicine Millepertuis Carbamazépine Phénytoïne	↓ 50%	↓ 54%	<b>Précautions d'emploi</b>

Figure 7 : Interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le rivaroxaban et l'apixaban (3)

### **-Facteurs de variabilité interindividuelle (innée) :**

La P-gp possède un polymorphisme (provoqué par des mutations de son gène MDR1) chez l'humain qui amène des variations interindividuelles et interethniques de l'absorption de certains médicaments. Ce qui influence directement la biodisponibilité de ses substrats dont les AOD. (43)

Les CYP 450 impliqués dans le métabolisme des AOD (3A4 3A5, et 2J2) sont sujets à des mutations de leurs gènes mais de façon moindre que la P-gp.

Ceci n'induit pas réellement de conséquences cliniques. (43) (46)

### **I.5. Effets secondaires**

Les effets secondaires principaux de tout traitement anticoagulant sont par définition hémorragiques. Cependant, il faut souligner que la prévalence et la nature des événements hémorragiques sont différentes par rapport à ceux décrits chez les patients traités par AVK.

Nous détaillerons cette partie en fonction des molécules et de l'âge des patients.

Pour l'apixaban nous observons un effet bénéfique c'est-à-dire une diminution du risque de survenue d'épisodes hémorragiques iatrogènes sur tous les types de saignements (hémorragie cérébrale, hémorragie digestive, hémorragie majeure et hémorragie mineure) par rapport à la warfarine. En effet, l'odds ratio est inférieur à 1 et 1 n'appartient pas à l'intervalle de confiance (39)

Pour le dabigatran nous observons une diminution du risque de saignement par rapport à la warfarine sur tous les paramètres sauf pour l'hémorragie digestive (OD > 1).

Pour le rivaroxaban nous observons un effet bénéfique en termes de risque d'hémorragie cérébrale. En ce qui concerne les autres paramètres hémorragiques (saignement majeur, saignement mineur, saignement digestif, autres saignements) la warfarine s'avère moins iatrogène (OD >1). (39)

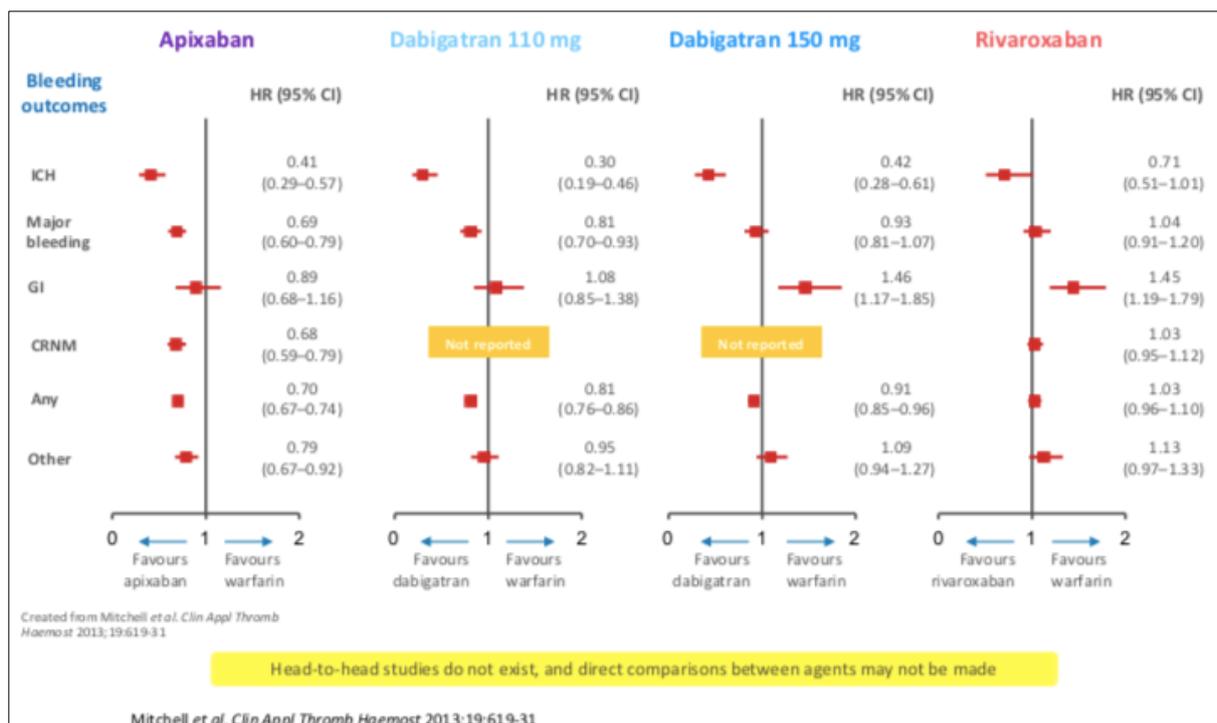


Figure 8 : Comparaison des trois AOD versus la warfarine dans les épisodes hémorragiques selon Mitchell et al. Clin Appl Thromb Haemost 2013. (39)

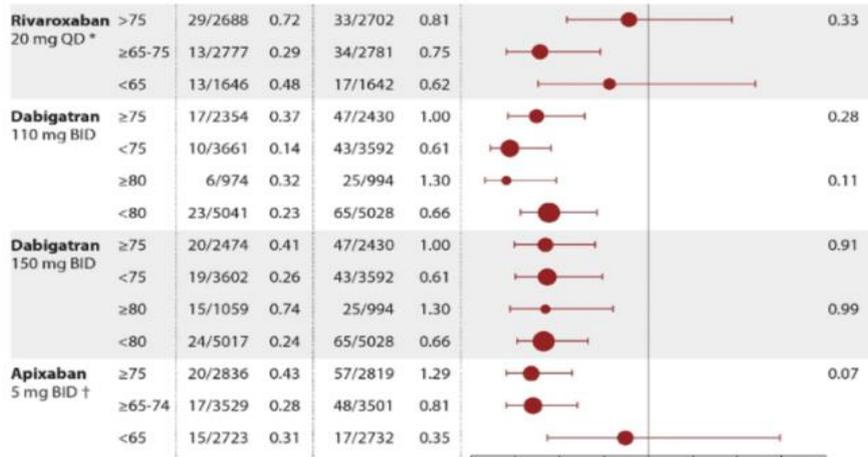
Sur le plan hépatodigestif, des troubles digestifs à type de vomissements, constipation, diarrhée, douleurs abdominales et élévation des transaminases sont fréquemment observés. Dans de rares cas, nous aurons des ictères et hépatites.

Dans le cadre immuno-allergique, des éruptions cutanées, des démangeaisons sont observées de manière fréquente, de façon peu fréquente des urticaires et rarement des réactions cutanées grave.

Dans le domaine cardio-circulatoire, on notera fréquemment des hypotensions, de façon peu fréquente, des malaises et tachycardies.

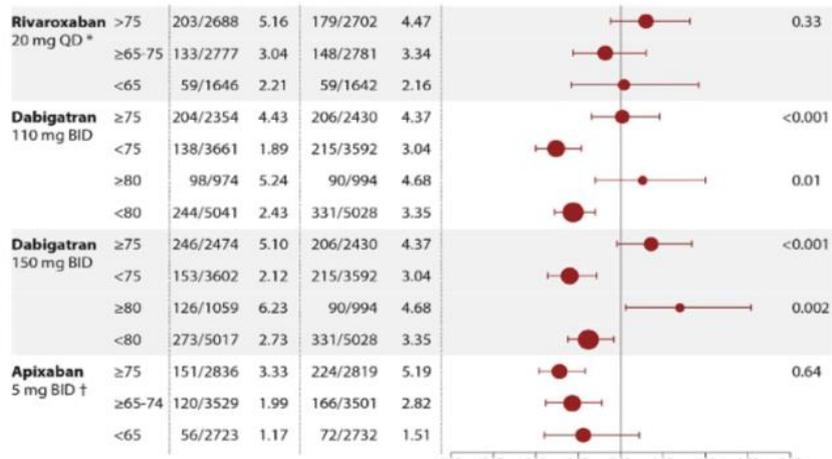
Dans le cas du dabigatran, il existe un effet secondaire particulier qui est le syndrome coronarien aigu par un mécanisme encore non élucidé (1) (32).

### Fibrillation Auriculaire Sécurité (hémorragies intracrâniennes) des AODs en fonction âge



Barco S et al. Best Pract Res Clin Haematol 2013; 26: 215-24

### Sécurité (hémorragies majeures) des AODs en fonction âge



Barco S et al. Best Pract Res Clin Haematol 2013; 26: 215-24

Figure 9 : Sécurité (hémorragies intracrâniennes et hémorragies majeures) des AOD en fonction de l'âge (41)

En terme de risque d'hémorragies intracrâniennes, dans la population âgée (>75ans), il apparaît plus sûr d'utiliser les AOD et plus particulièrement l'apixaban ou le dabigatran 110mg. L'odds ratio est en effet très proche de zéro d'après la figure ci-dessus. (41)

En termes de risque d'hémorragies majeures, il apparaît plus sûr d'utiliser l'apixaban en particulier chez les patients avec un âge supérieur ou égal à 75 ans (41).

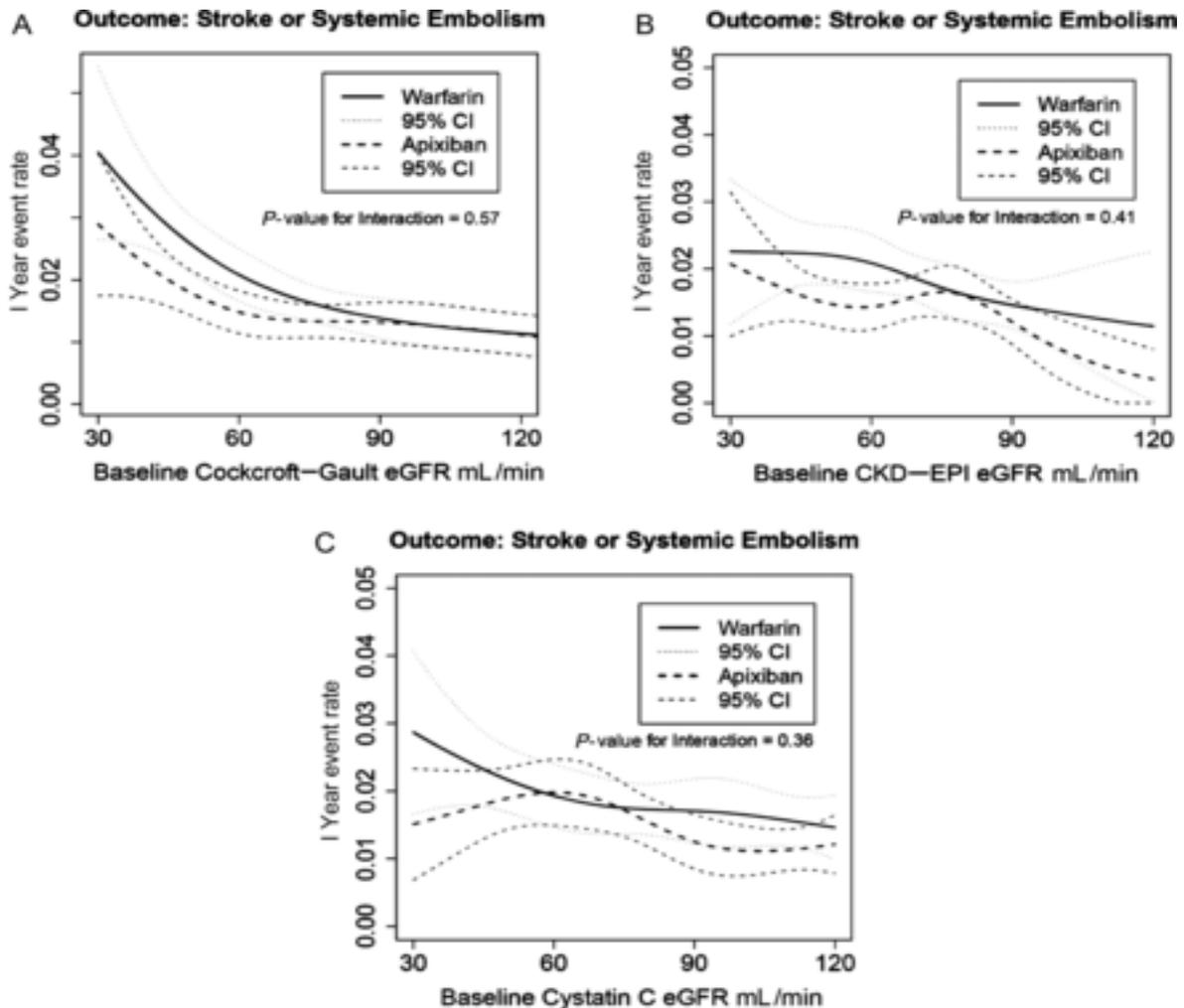


Figure 10: Comparaison de l'apixaban à la warfarine dans les embolies systémiques en fonction de la fonction rénale selon Cockcroft. Comparaison de l'apixaban à la warfarine dans les embolies systémiques en fonction de la fonction rénale selon la méthode d'estimation du DFG par le CKD EPI. Comparaison de l'apixaban à la warfarine dans les embolies systémiques en fonction de la fonction rénale selon Cystatin. Toutes les valeurs p sont basées sur des taux de filtration glomérulaire estimés continus.(3)

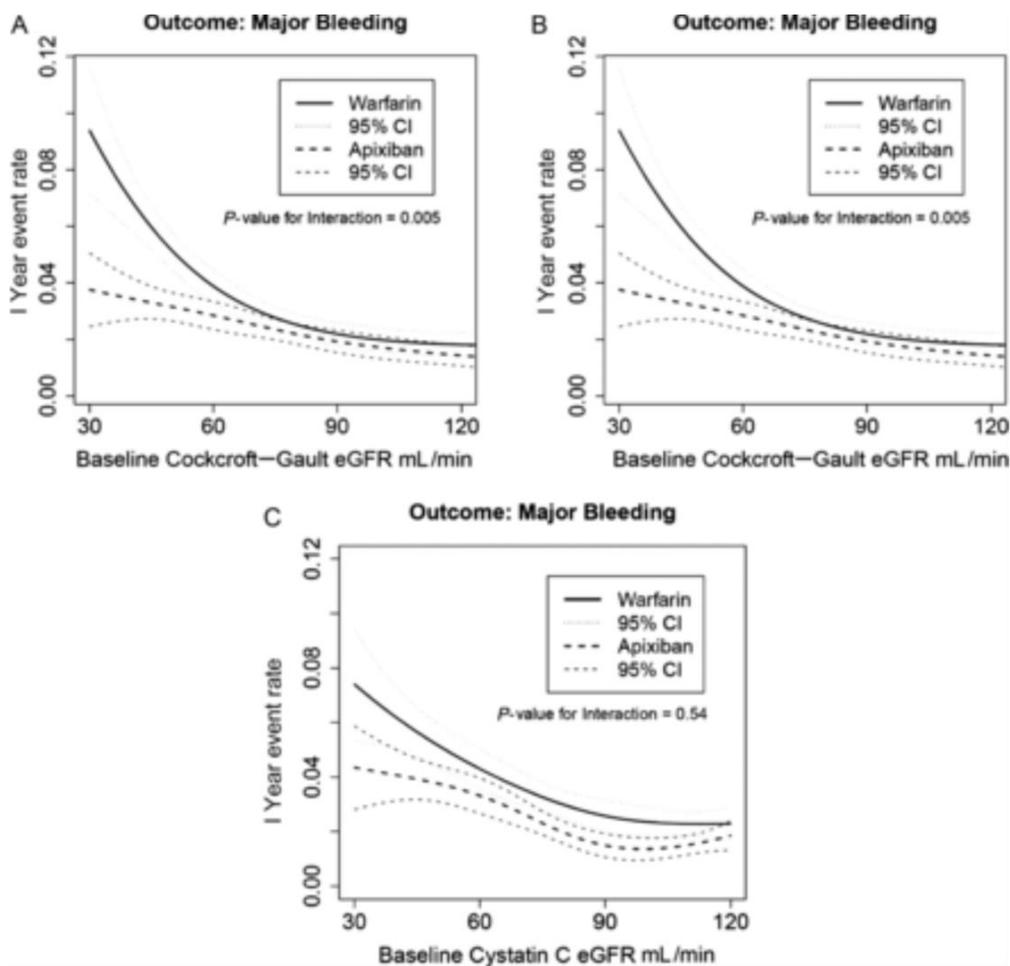


Figure 11 : Comparaison de l'apixaban à la warfarine dans les saignements majeurs en fonction de la fonction rénale selon Cockcroft .Comparaison de l'apixaban à la warfarine dans les saignements majeurs en fonction de la fonction rénale selon la méthode d'estimation du DFG par le CKD EPI. Comparaison de l'apixaban à la warfarine dans les saignements majeurs en fonction de la fonction rénale selon Cystatin C. Toutes les valeurs p sont basées sur des taux de filtration glomérulaire estimés continus. (3)

## I.6. Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère: Clairance Créatinine < 30 ml/min (selon Cockcroft)
- Insuffisance hépatique sévère (TP < 50%)
- Prothèse valvulaire cardiaque
- Valvulopathie sévère
- saignement évolutif significatif
- lésion à risque de saignement (Ulcère gastroduodéal), néoplasie, varice œsophagienne)
- Grossesse/ allaitement : Passage barrière placentaire (une contraception efficace est donc recommandée lors de leur prescription).
- hypersensibilité (produit actif ou excipient)
- traitement concomitant par un autre traitement anticoagulant.

NB : Les AOD ne sont pas recommandés chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides (SAPL) en raison d'une possible augmentation du risque de récurrence thrombotique (35).

## II. Indications et posologies

Les indications communes aux 3 AOD sont (2) :

- la prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients en post-opératoire d'une prothèse totale de hanche ou de genoux
- la prévention du risque thromboembolique dans la fibrillation auriculaire avec score CHA2DS2-VASC > 1. En pratique seulement, les patients (homme ou femme) de moins de 65 ans, qui ont une FA isolée sans aucune autre affection, sans diabète, ni HTA, ni cardiopathie, ni maladie vasculaire, ne doivent recevoir ni anticoagulant, ni aspirine.

Chez les autres patients, l'anticoagulation (par les AOD ou les AVK avec un INR entre 2 et 3), doit être discutée selon une balance bénéfice/risque avec le risque hémorragique qui est estimé par le score HASBLED.

*NB: Le score CHA2DS2.VASc est destiné à évaluer le risque embolique.*

Le rivaroxaban et l'apixaban ont également l'AMM dans le traitement des thromboses veineuses profondes et prévention des récives (sous forme de TVP ou embolies pulmonaires). Le dabigatran etexilate n'a pas l'AMM en France dans cette indication.

Il existe une indication propre au Xarelto®, qui est la prévention des évènements athérotrombotiques suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques. Ce traitement par rivaroxaban sera associé à un antiagrégant plaquettaire et à un inhibiteur récepteur P2Y12 (exemple : aspirine + clopidogrel).

Il n'est pas utile de détailler. Il faut mettre un tableau mais plus détaillé que celui que tu as retenu car il faut faire apparaître les faibles doses et les conditions d'administration des faibles doses

Indication	Rivaroxaban	Dabigatran étexilate	Apixaban
Prévention des ETEV chez les patients bénéficiant d'une PTG ou PTH	10 mg x 1/J* Pendant 2 semaines (PTG) ou 3 semaines (PTH)	110 mg x 2/J* Pendant 10 jours (PTG) ou 28 à 35 jours (PTH)	2,5 mg x 2/J* Pendant 10 à 14 jours (PTG) ou 32 à 38 jours (PTH)
Traitement des TVP et prévention des récives (TVP et EP)	15 mg x 2/J* pendant 3 semaines puis, 20 mg x 1/J	150 mg x 2/J* après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant ≥ 5 jours	10 mg x 2/J* Pendant 7 jours (PTG) puis 5 mg x 2/J**
Prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients atteints de FA non valvulaire	20 mg x 1/J*	150 mg x 2/J*	5 mg x 2/J*
Prévention des événements athérotrombotiques suite à SCA avec élévation des biomarqueurs cardiaques	2,5 mg x 2/J	-	-

Tableau 3 : Indications et posologie des différents AOD (2)

### III. Etudes pivot : Place du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des AOD.

Les études PIVOT (de phase 3) sont réalisées sur une population atteinte de FANV, avec comme critère de jugement principal la survenue d'AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'embols systémique. Ces études (RELY, ROCKET AF et ARISTOTLE), respectivement réalisées pour le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ont comparé les AOD à la warfarine, AVK le plus prescrit au monde (32).

Il faut souligner que ces études portent sur une durée de suivi très courte et l'évaluation à long terme reste encore à analyser. Une méta analyse d'essais cliniques randomisés de phase III montre une réduction importante du risque hémorragique intracrânienne par comparaison à la warfarine. (32)

#### 1. Etude RELY

L'évaluation initiale du dabigatran dans cette indication repose essentiellement sur l'étude PIVOT RELY (durée : 2 ans) qui a comparé en ouvert le dabigatran à la warfarine. Le caractère ouvert de l'étude expose à un risque de biais de suivi et une possible surestimation de l'efficacité. L'étude RE-LY a permis de montrer la supériorité en termes d'efficacité du dabigatran par rapport à la warfarine. Le dabigatran réduit davantage les hémorragies intracrâniennes que la warfarine.

Le caractère **ouvert** de cette étude biaise l'appréciation attendue de la quantité d'effet. Les avantages en termes d'hémorragies intracrâniennes doivent être mis en balance avec les effets du dabigatran sur les hémorragies digestives et la survenue de syndrome coronaire aigu.

#### 2. Etude ROCKET AF

L'évaluation initiale du rivaroxaban dans cette indication repose essentiellement sur une étude pivot, ROCKET AF, qui a comparé en double-insu le rivaroxaban à la warfarine chez des patients ayant une FANV. L'étude ROCKET AF a établi la **non-infériorité** du rivaroxaban par rapport à la warfarine en termes d'efficacité, mais pas sa supériorité dans la population en ITT. L'incidence des hémorragies a été similaire dans les deux groupes. Dans le groupe rivaroxaban il y a eu moins d'hémorragies mortelles, intracrâniennes et concernant des organes critiques que dans le groupe warfarine. L'incidence des hémorragies gastro-intestinales a été de 1,13 % sous rivaroxaban et de 0,84 % sous warfarine. Aucune différence sur la mortalité toutes causes n'a été mise en évidence.

#### 3. Etude ARISTOTLE

L'évaluation initiale de l'apixaban dans cette indication repose surtout sur l'étude ARISTOTLE qui a comparé en double-insu l'apixaban à la warfarine chez des patients ayant une FANV. L'étude a établi la supériorité de l'apixaban sur la warfarine démontrée en termes d'efficacité avec un impact significatif sur la mortalité (critère secondaire). Notons que l'AVC hémorragique était inclus dans le critère de jugement principal (composite) et que sa réduction contribue fortement au résultat global. Une réduction significative du risque hémorragique majeur (incluant les hémorragies intracrâniennes) est aussi établie.

Le service médical rendu (SMR) est important mais l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux traitements anticoagulants usuels (Héparines, AVK) est de grade IV (progrès thérapeutique minime) voire V pour le Pradaxa® (progrès inexistant).

Ces 3 AOD ont obtenu lors de leurs évaluations initiales par la Commission, entre 2008 et 2016, un SMR important et une ASMR V dans l'ensemble des indications, à l'exception du rivaroxaban et de l'apixaban qui ont obtenu une ASMR IV dans la prévention primaire de la MTEV en post-opératoire d'une PTH ou d'une PTG.

Une réévaluation des trois AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) a été réalisée en 2014. Les conclusions tirées ont été les suivantes:

- Abaisser le SMR du dabigatran d'important à modéré dans la totalité de ses indications, considérant notamment que son rapport efficacité/effets indésirables était moyen contrairement aux autres AOD (ce qui a entraîné une baisse de son taux de remboursement à 35%).

- Préconiser la prescription des AOD en 2ème intention après les AVK dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une FANV, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante.

- Obtention pour l'apixaban d'une ASMR IV (mineure) en prévention des AVC/ES dans la FANV. Il a été souligné que l'apixaban était l'AOD avec le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt versus warfarine dans cette indication.

L'amélioration du service médical rendu (ou ASMR permettant d'évaluer le progrès thérapeutique apporté) est mineure par rapport aux AVK pour l'apixaban (ASMR IV) et n'offre pas d'amélioration pour le dabigatran et le rivaroxaban (ASMR V). (32).

D'un point de vue général ces études montrent que le risque hémorragique est comparable entre les AVK et les AOD (avec un nombre d'événements indésirables comparables) malgré un risque plus important d'hémorragie digestive par rapport à la warfarine notamment pour le dabigatran mais moindre pour les hémorragies intracrâniennes (1) (32).

Les AOD provoquent moins d'hémorragies intracrâniennes que les AVK (32).

Cela peut être en partie expliqué par le fait que les AOD n'agissent pas sur le facteur VII de la coagulation (très présent dans les vaisseaux cérébraux) contrairement aux AVK.

NB: La thrombine étant un facteur de croissance digestif, une explication pour le tropisme digestif des AOD est donc plausible. Par ailleurs, la différence observée en termes de localisations hémorragiques par rapport aux AVK peut s'expliquer par le fait que ces derniers ne sont pas actifs dès leur absorption digestive, contrairement aux AOD. (7)

## IV. Tolérance hémorragique des AOD dans les groupes à risque ; insuffisant rénaux, sujets âgés et poids extrême.

### IV.1. Insuffisance rénale

Il est préférable de privilégier, y compris chez le sujet âgé, l'estimation de la fonction rénale avec la formule de Cockcroft-Gault développée en 1976 plutôt que la formule plus récente MDRD (modification of diet in renal disease, 4 variables) car cette dernière « surestime la fonction rénale dans les valeurs basses ». (21).

En effet, si on utilise la formule de Cockcroft, 20% d'une population en FA a une ClCr < 50 mL/min contre 10% avec CKDEPI / MDRD. Ce qui entraîne une diminution de la posologie d'AOD utilisée.

Insuffisance rénale	Clairance	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	HPBM
	> 80 ml/min				
Légère	50-80 ml/min				
Modérée	30-50 ml/min	↓150 mg/j			
Sévère	15-29 ml/min				
Terminale	<15 ml/min				

Tableau 4 : Adaptation et contre-indications des AOD en fonction de l'insuffisance rénale (29)

Pour une ClCr > à 50 ml/min, les 3 AOD pourront être utilisés. Pour une clairance de Cockcroft comprise entre 30 et 50 ml/min, le rivaroxaban et l'apixaban pourront être utilisés, par contre le dabigatran devra être utilisé avec prudence et à des posologies réduites.

Pour ClCr entre 15 et 29 ml/min, le rivaroxaban et l'apixaban devront être utilisés avec prudence et à posologies réduites, par contre le dabigatran lui sera contre-indiqué. Pour une ClCr < 15 mL/min, tous les AOD sont contre-indiqués (3) (32).

## IV.2. Patient âgés

Cette population (>75 ans) est mal étudiée car elle n'a pas pu être isolée dans les études. Elle a seulement pu être intégrée dans les cohortes globales.

Chez les personnes âgées, il faut évaluer la balance bénéfique/risque. Il est souligné l'importance d'une évaluation gériatrique complète (avec calcul des scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED). Le manque d'étude dans les populations âgées amène certains praticiens à prescrire en première intention les AVK (33).

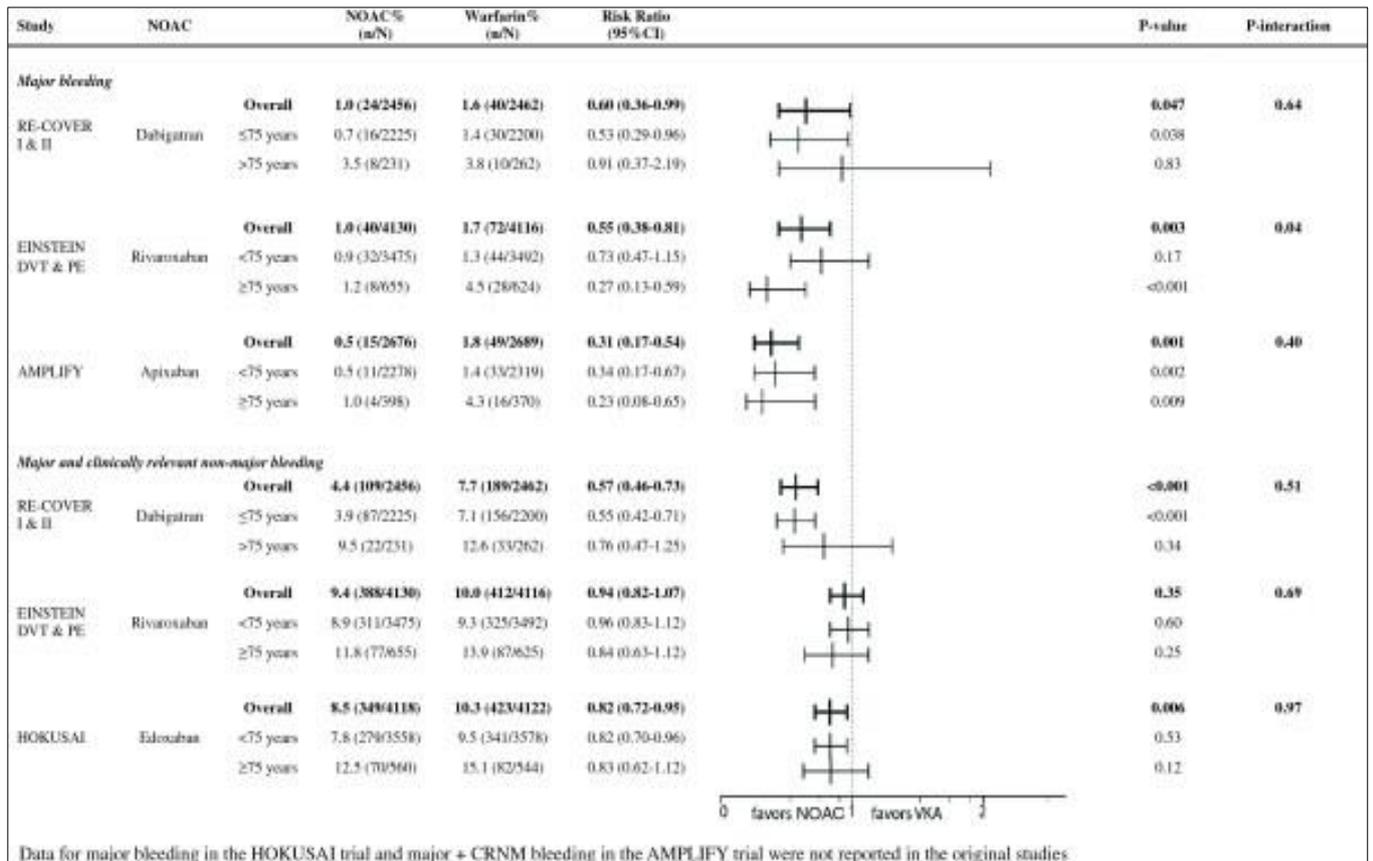


Figure 12 : Sécurité en fonction de l'âge

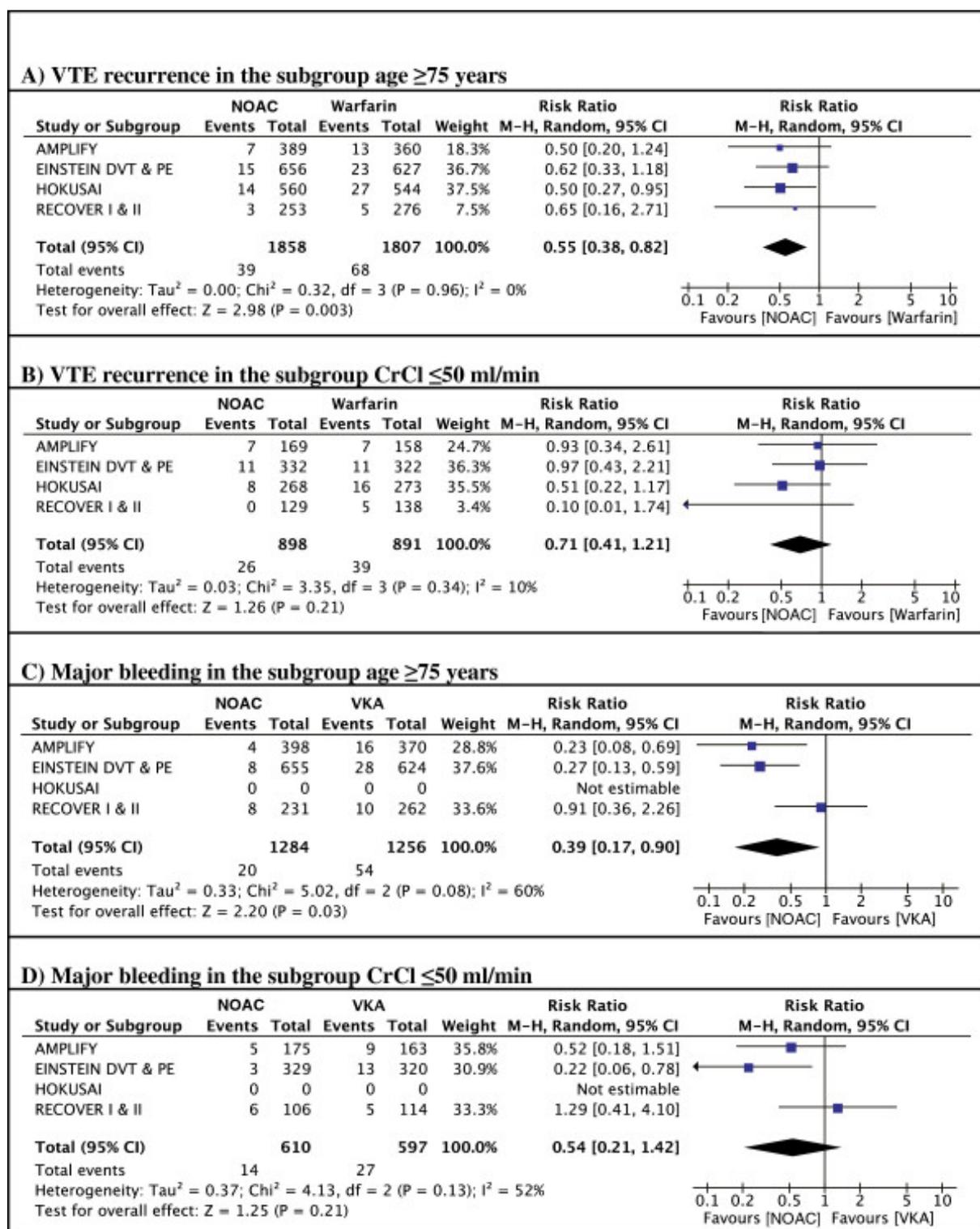


Figure 13 : Effet de l'âge et de l'insuffisance rénale sur le saignement majeur

D'après la méta analyse regroupant les études AMPLIFY, EINSTEIN, HOKUSAI RECOVER I et II, tous les résultats sont en faveur des AOD par rapport à la warfarine dans le sous-groupe « récurrence d'évènements thromboemboliques chez les patients  $\geq 75$  ans ».

Dans le sous-groupe « récurrence d'évènements thromboembolique chez les patients avec  $CLCr \leq 50\text{ml/min}$  », tous les résultats sont en faveur des AOD par rapport à la warfarine, particulièrement l'étude AMPLIFY et EINSTEIN.

Les résultats de l'étude HOKUSAI sont non estimables.

Dans le sous-groupe « hémorragie majeure chez les patients  $\geq 75\text{ans}$  », les résultats sont en faveur de l'utilisation des AOD par rapport à la warfarine, particulièrement les résultats des études AMPLIFY et EINSTEIN.

Dans le sous-groupe « hémorragie majeure chez les patients avec  $CLCr \leq 50\text{ml/min}$  », les résultats des études AMPLIFY et EINSTEIN sont en faveur de l'utilisation d'AOD par rapport à la warfarine tandis que l'étude RECOVER montre une meilleure sécurité avec la warfarine.

Les résultats de l'étude HOKUSAI sont non estimables (40).

### IV.3. Poids extrêmes

Le poids des patients n'a pas d'impact majeur dans la pharmacocinétique de ces trois médicaments. Pour les poids extrêmes (moins de 50kg ou plus de 120kg), des modifications de l'exposition d'environ 25% sont observées. (27)

Aucun ajustement en fonction du poids n'est proposé (32).

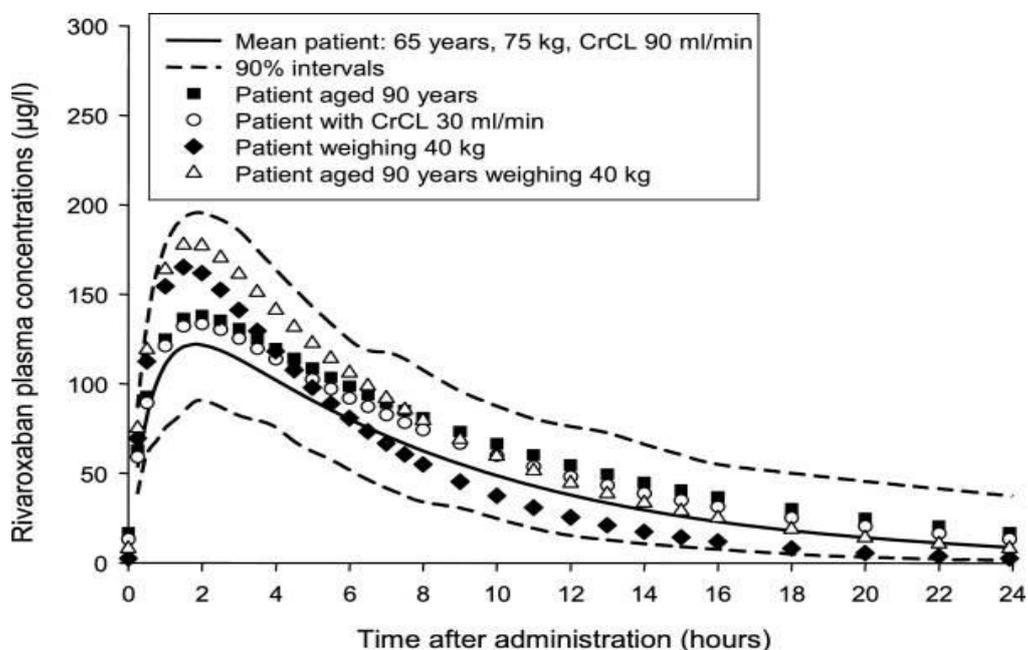


Figure 14 : Simulations of rivaroxaban plasma concentration–time profiles in typical patients. (27)

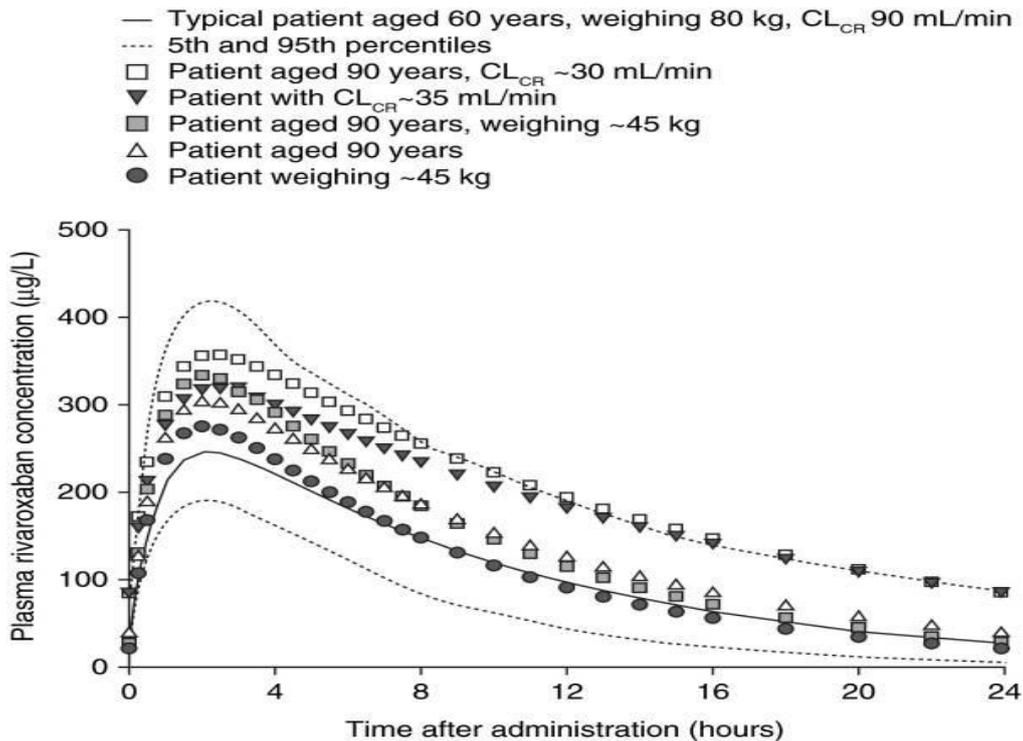


Figure 15: Predicted plasma rivaroxaban concentration–time profiles for extremes in age, renal function and body weight (27)

#### IV.4. Précautions d'usage

Eliquis®

Insuffisance rénale :

- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ( $Cl_{cr} < 15 \text{ ml/min}$ ), ou chez les patients bénéficiant d'une dialyse, l'apixaban est contre indiqué (32).
- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale légère ou modérée.
- Les patients présentant exclusivement une insuffisance rénale sévère ( $Cl_{cr}$  entre 15 et 29 ml/min) doivent également recevoir la dose faible d'apixaban c'est à dire 5mg/j (2,5 mg x2/ j). (32).

Poids extrême : Dans la FANV, dans le cas des patients  $\geq 80$  ans avec un poids  $\leq 60$  kg, la dose réduite de 10 mg/j (5 mg x2) par jour est recommandée (32).

Pradaxa®

Sujets âgés :

Les patients âgés de 75 à 80 ans doivent être traités par une dose de 300 mg/j soit 1 gélule à (150 mg x 2/j). Le praticien peut envisager de façon individuelle une dose quotidienne de 220 mg/j (110 mg x 2/j).

Chez les patients  $> 80$  ans, la dose quotidienne doit être de 220 mg (110 mg x 2/j) du fait du risque hémorragique accru dans cette population.

Il est également précisé que la fonction rénale doit être évaluée au moins 1 fois par an (32).

### Insuffisance rénale :

Pradaxa® est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (ClCr comprise entre 50 et 80 mL/min). Pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 mL/min), la dose quotidienne recommandée de Pradaxa® est également de 300 mg (150 mg x2/j). Cependant, pour les patients à risque élevé de saignement, une réduction de la dose quotidienne à 220 mg, (110 mg x2/j), peut être prescrite. Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Le bilan rénal devra faire partie du bilan pré thérapeutique. Il est précisé également que la fonction rénale doit être évaluée au moins 1 fois par an ou plus dans certaines situations cliniques pouvant être à l'origine d'une détérioration de la fonction rénale comme en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou en association avec certains médicaments (32).

Poids extrême : Pour le dabigatran, aucun ajustement posologique n'est nécessaire, mais il est recommandé d'avoir une surveillance clinique étroite pour les patients < 50 kg (32).

### Xarelto®

Sujets âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour cette population (32).

### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (Clcr entre 50 et 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Clcr entre 30 et 49 ml/min) ou sévère (Clcr de 15 à 29 ml/min), la posologie recommandée pour la FANV et la prévention de récurrence de MTEV est de 15 mg/j. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto® doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (Clcr < 15 ml/min) (32).

## V. Gestion du saignement: traumatisme / chirurgie

Le GIHP a émis un ensemble de propositions sur la gestion d'une hémorragie sous AOD et d'une chirurgie urgente. (2) (48)

### **V.1. Conduite à tenir lors de chirurgies ou actes invasifs programmés (48)**

#### **V.1.a Actes invasifs à risque hémorragique faible :**

**Il est préconisé d'interrompre le traitement en fonction du nombre de prises par jour. La reprise du traitement se fera entre J1 et J3 post-opératoire. (48)**

Si le patient suit un schéma thérapeutique en 2 prises par jour , la dernière prise de l'AOD se fera le matin la veille de l'intervention. Le patient sautera 2 prises avant l'intervention. La reprise du traitement se fera le soir de l'acte.

Si le patient suit un schéma thérapeutique en 1 prise par jour le matin, la dernière prise de l'AOD se fera la veille au matin de l'intervention. Le patient sautera 1 prise avant l'acte. La reprise du traitement se fera le lendemain matin de l'acte.

Si le patient suit un schéma thérapeutique en 1 prise par jour le soir, la dernière prise de l'AOD se fera l'avant-veille de l'intervention. Le patient sautera une prise avant l'intervention. La reprise du traitement se fera le soir de l'acte.

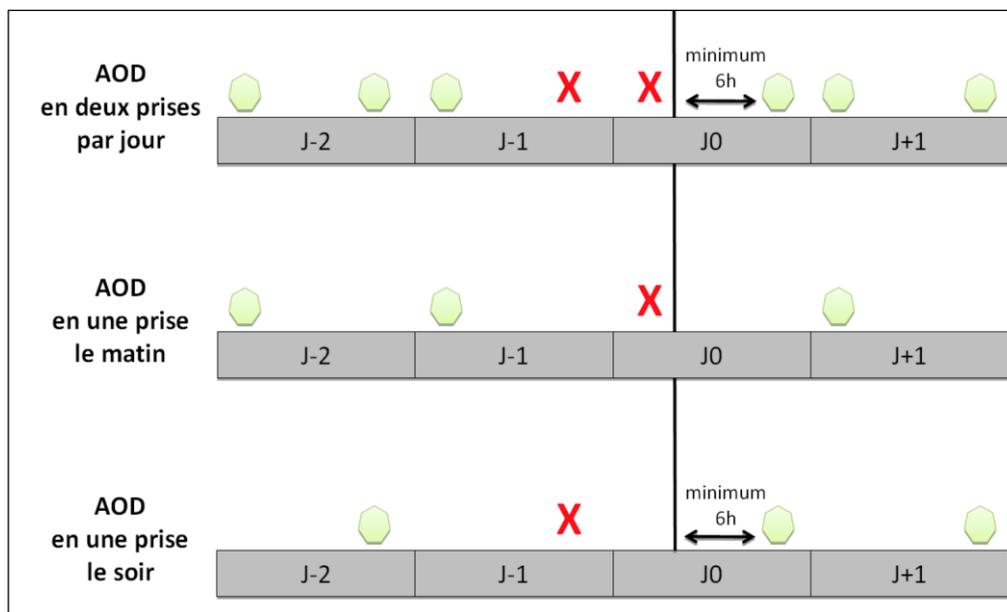


Figure 16 : *Prise en charge d'une chirurgie programmée sous AOD à faible risque hémorragique selon les recommandations 2015 du GIHP (48)*

**V.1.b Actes invasifs programmés à haut risque hémorragique (fonction rénale prise en compte selon Cockcroft) : (48) (49)**

Il est préconisé d'interrompre le traitement à J-3 préopératoire pour les Xabans (si ClCr  $\geq$  50 mL/min).  
 Il est préconisé d'interrompre le traitement à J-4 préopératoire pour le dabigatran si Clcr  $\geq$  50 mL/min.  
 Il est préconisé d'interrompre le traitement à J-5 préopératoire pour le dabigatran si la Clcr est entre 30 et 49 mL/min.

La reprise de l'AOD se fera :

- à dose prophylactique au moins 6 heures après l'acte invasif, si une prophylaxie de la MTEV est indiquée.
- à dose curative dès que l'hémostase le permet (entre J1 et J3 post-opératoire)

		Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé	
		Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban
dabigatran	Cockcroft $\geq$ 50 ml/mn			Dernière prise à J-4
	Cockcroft 30-49 ml/mn			Dernière prise à J-5
Pas de relai Pas de dosage				
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	<b>Anticoagulant à dose « prophylactique »</b> au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée		
		<b>Anticoagulant à dose « curative »</b> dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)		

Figure 17 : Patient traité par AOD et nécessitant un acte invasif programmé (48) (49)

**V.1.c Actes invasifs programmés à très haut risque hémorragique (neurochirurgie ou ponction/anesthésie neuraxiale) (48) (49)**

**Il sera nécessaire de réaliser une RCP (avec la participation de neurochirurgiens, anesthésistes et hémostasiens).**

Il est préconisé d'interrompre l'AOD à J-5 pour les xabans et le dabigatran en l'absence d'insuffisance rénale.

Il sera discuté de mesurer la concentration de l'AOD si une élimination prolongée est suspectée (Insuffisance rénale sévère par exemple).

## V.2. Conduite à tenir lors de chirurgies urgente

La gestion des situations d'urgence est conditionnée par l'organe atteint et la concentration en AOD.

**Cas où le dosage spécifique est disponible.** Dans ce cas de figure est pris en compte la possibilité d'avoir un dosage spécifique de la molécule par le laboratoire de l'établissement de soin ou réside le patient. Ici ce sont les résultats du dosage spécifique de l'AOD qui va conditionner la prise en charge thérapeutique. Une concentration inférieure à 50 ng/mL permet d'opérer le patient en urgence.

**Cas où le dosage spécifique est non disponible.** Ici la prise en charge peut être guidée alors de manière moins spécifique en tenant compte de l'effet de la molécule sur le TP et le TCA. Cette proposition du GIHP repose sur le fait que la combinaison d'un TCA normal et d'un TP normal permettrait de conclure à une concentration plasmatique de dabigatran ou de rivaroxaban inférieure non significative et donc compatible avec une prise en charge chirurgicale en urgence. Un TT normal permet d'exclure la présence de dabigatran.

Il est à noter que dans ces deux types de prise en charge, de par sa faible liaison aux protéines plasmatiques, la dialyse doit être envisagée pour les patients sous dabigatran nécessitant une prise en charge urgente et/ou présentant un surdosage si la clairance de la créatinine est inférieure 50 mL/min. La dialyse permet une diminution de 40 à 60 % des concentrations de dabigatran en 4 heures.

Dans le cas d'un saignement anormal per ou post opératoire et/ou d'un surdosage avec un saignement associé (notamment d'un organe critique) il est conseillé d'antagoniser l'effet des AOD par des molécules procoagulantes. Il est proposé d'utiliser (hors AMM) la perfusion de CCP non activé (25-50 UI/Kg) ou activé (Feiba®, 30-50 UI/kg) comme moyen d'antagonisation et éventuellement de renouveler une seule l'administration 8 heures après. L'utilisation de FEIBA sera réservée pour les hémorragies sévères mettant en jeu le pronostic vital de par son activité pro-coagulante et pour son coût élevé. L'utilisation de facteur VII activé recombinant (Novoseven®) n'est pas recommandée. (49)

-Saignement périopératoire / associé à surdosage: stratégie de réversion de l'effet anticoagulant des AOD par des molécules procoagulantes: utiliser (hors AMM) la perfusion concentré de CCP inactivé (25-50UI/Kg) ou activé (FEIBA 30-50 UI/Kg) comme moyen de réversion et éventuellement de renouveler une seule administration 8h après. (49)

Le GIHP a émis de nouvelles recommandations par rapport à la gestion du saignement en fonction de l'organe. En cas de saignement d'un organe critique (crâne, moelle, œil) ou d'un choc hémorragique, une réversion immédiate est recommandée sans attendre le résultat du dosage. En cas de saignement grave dans un organe non critique, si un geste hémostatique est réalisé de façon efficace, ou que le taux d'AOD est inférieur ou égal à 50 ng/mL la réversion ne sera pas indiquée. En cas d'hémorragie non grave la réversion n'est pas indiquée, seul un traitement étiologique du saignement sera préconisé. (49)

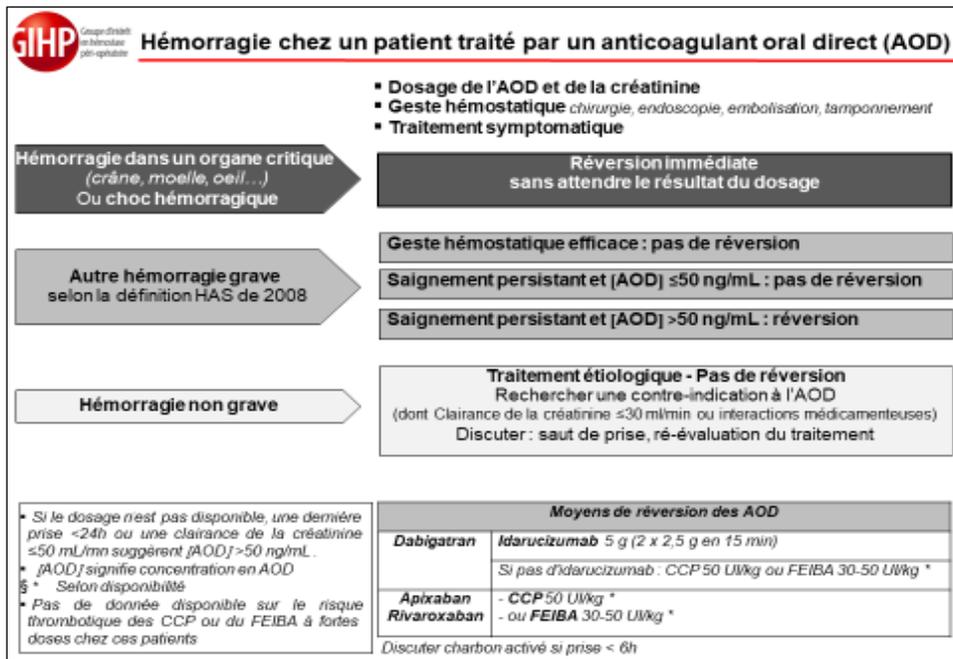


Figure 18 : Gestion de l'hémorragie sous AOD en fonction de l'organe selon le GIHP (49)

Il existe des stratégies pharmacocinétiques tel que la dialyse pour le dabigatran, (possible en cas de chirurgie urgente ou de surdosage avec une clairance de créatinine <50 mL/min) ou le charbon activé à la dose de 50g en prise unique. (17)

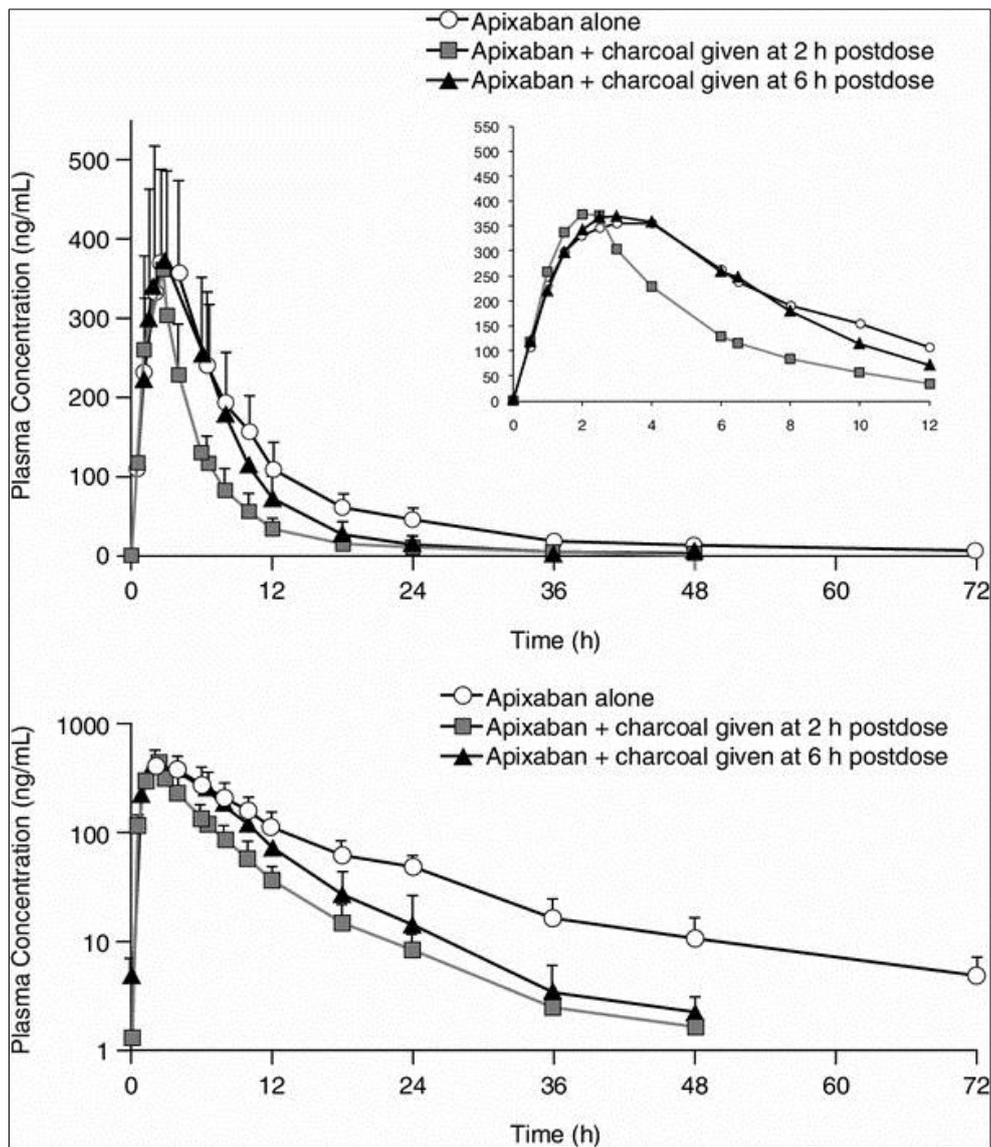


Figure 19 : Charbon activé et apixaban. (17)

Stratégies d'antagonisation par un antidote spécifique: (PRAXBIND®) Idarucizumab (anticorps monoclonal humanisé se liant au dabigatran) pour le Pradaxa®.

Il n'est pas recommandée d'utiliser du facteur VII recombinant (Novoseven), la génération de thrombine démarrerait mais ne serait pas assez forte pour stopper le saignement. (49)

## VI. Biologie

### **VI.1. Conséquences sur les tests usuels de l'hémostase**

Les tests de première intention (TP, TCA,) sont modifiés par la prise des AOD en fonction :

- de l'heure de prise/l'heure du prélèvement
- de l'AOD et de sa posologie
- des réactifs utilisés

Le rivaroxaban entraîne une diminution du taux de prothrombine (TP). Cependant, les dosages des cofacteurs sont normaux (fausse diminution du TP car interférence avec l'AOD, pas d'interférences pour le dosage des cofacteurs car dilution du plasma patient (1/4) qui lève l'interférence)

Le dabigatran entraîne un allongement du temps de céphaline activé (TCA) et du temps de thrombine (TT). Le TT peut être utilisé pour éliminer la présence de dabigatran.

L'apixaban n'entraîne aucune modification des temps de coagulation (TP, TCA, TCK, cofacteurs normaux). Ce qui signifie que des valeurs normales de TP, TCA, ou TCK ne peuvent exclure la présence d'apixaban.

La mesure de l'activité anti-Xa est la méthode de choix pour évaluer le degré d'anticoagulation des Xabans.

Le réactif utilisé est STA<sup>®</sup>-Liquid Anti-Xa : le réactif universel, liquide et prêt à l'emploi. Il est stable 7 jours à bord et 3 mois à 2-8°C. C'est ce même réactif qui est utilisé pour les 6 anticoagulants : HNF, HBPM, Fondaparinux, Rivaroxaban, Apixaban et Edoxaban. Les contrôles et calibrants sont ensuite adaptés pour le dosage plasmatique de la molécule souhaitée (37).

**GATRANS** : L'utilisation de plasmas témoins adaptés, titrés en DTI à doser, permet de valider la courbe d'étalonnage et la réactivité homogène du dosage dans les différentes séries, pour un même lot de réactifs (trousse Dabigatran Control Plasma) (38).

#### LES TEST SPECIALISES

Il existe des interférences avec les tests chronométriques en cas de traitement par AOD. Il est préconisé d'interrompre la prise d'AOD minimum 48h avant le dosage d'anticoagulant circulant (car faux positif au DRVVT), protéine C, protéine S, antithrombine et le test de résistance à la protéine C activée (RPCA). (2)

## VI.2. Mesure du niveau d'anticoagulation

En PRATIQUE COURANTE, il n'y a pas lieu de mesurer l'efficacité du traitement : réponse prévisible d'après les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, fenêtre thérapeutique large, variabilité inter-individuelle diminuée et essais cliniques réalisés sans biologie. (2)

D'une part il n'est pas recommandé de surveiller le traitement par AOD, d'autre part les laboratoires de ville ne possèdent pas les réactifs et contrôles nécessaires au dosage du médicament.

Cependant dans certaines situations la mesure du niveau d'anticoagulation est recommandée, grâce à des tests disponibles uniquement dans les laboratoires spécialisés :

- Geste invasif ou acte chirurgical à réaliser en urgence (nécessité d'obtenir activité anti-Xa spé <30 µg/L afin de savoir combien de temps on doit-on attendre pour que le taux soit compatible avec intervention).
- Hémorragie (suspicion de surdosage ou potentialisation AOD), pour évaluer la dose d'antidote à donner.

Il est important de répéter les dosages et d'interpréter le dosage en fonction du temps entre la dernière de prise du médicament et le prélèvement afin de déterminer la cinétique de la concentration en AOD et évaluer le pic sérique. (26) (27)

- Récidive d'évènement thromboembolique : sous-dosage

## Méthodes biologiques

Mesure de l'activité anti-Xa spécifique : Rivaroxaban, Apixaban

Cette mesure est réalisée avec des calibrants et contrôles adaptés mais utilise les mêmes trousse de dosages que les anti-Xa HNF ou HBPM.

Il s'agit d'une méthode enzymatique en point final avec mesure du signal par dosage chromogénique (mesure du signal).

- **Technique chromogénique (en 1 temps):**

- ① Plasma patient AntiXa + FXa (en excès) -> antiXa-FXa + FXa résiduel
- ② FXa résiduel + Sxa -> Peptide + pNA

Le dosage des Xabans se fait en deux temps. On effectue d'abord l'inhibition d'une quantité en excès de FXa exogène, par l'activité anti Xa à doser. Une réaction d'hydrolyse est ensuite provoquée en ajoutant un substrat chromogène spécifique du FXa au FXa résiduel.

Ce dernier libère un chromophore PnA (paranitra-aniline) du substrat colorant en jaune le milieu réactionnel. La quantité de pNA libérée (mesurée par l'absorbance à 405 nm) est fonction directe de la quantité de FXa résiduel. Elle est inversement proportionnelle à la quantité d'anti Xa. (13)

La relation entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et la mesure de densité optique par minute telle que mesurée lors du dosage au moyen du BiophenDiXal (quantité de pNA libérée mesurée par l'absorbance à 405 nm) est linéaire jusqu'à une concentration de 545 ng/ml, avec toutefois une baisse de la sensibilité. Après 545 ng/mL, l'automate d'hémostase (StarMax) effectuera une dilution du plasma patient. (13)

L'utilisation de plasmas témoin est utilisée pour valider la courbe d'étalonnage du test. (13)

#### Mesure de l'activité anti-IIa spécifique : Hemoclot thrombin inhibitors : Dabigatran

- **Technique chronométrique (en 2 temps) :**

- ① *Plasma patient anti-IIa (1/3) + Pool plasma (2/3) → 1 minute à 37°C*
- ② *Ajout d'un excès de thrombine*
- ③ *Mesure du temps de coagulation → temps de formation de la fibrine*

Le test Hemoclot trombin inhibitors consiste en la mesure du temps de coagulation du plasma patient citraté en présence de thrombine humaine purifiée. Le réactif Hemoclot trombin inhibitors dose toute activité antithrombine (que ce soit celle du dabigatran, de l'hirudine ou de l'argatroban).

L'utilisation de plasmas témoin est utilisée pour valider la courbe d'étalonnage du test.

La calibration réalisée, lors de problèmes de contrôles, de changements de lots de réactifs ou de panne d'automate correspond au dosage de l'anti IIa de 30 à 500 ng/mL de dabigatran. (38)

**2<sup>ème</sup> partie :**

**Evaluation des évènements hémorragiques  
chez les patients en surdosage d'AOD admis  
aux urgences de l'hôpital de la Timone.**

## **I. Contexte : Etude rétrospective au SAU Timone**

Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle rétrospective et monocentrique.

Notre étude a été réalisée sur une période allant de janvier 2016 à mars 2018 (2 ans et 3 mois) dans le service d'hémostase du Pr. Morange en collaboration avec le service des urgences du Pr. Michelet à l'hôpital de la Timone à Marseille.

**Le but de ce travail est d'évaluer les hémorragies chez les patients admis aux urgences en situation de surdosage (taux circulant d'AOD supérieur à 400 ng/ml) :**

- **Répertorier le nombre d'hémorragies parmi les surdosages**
- **Déterminer le degré de l'hémorragie**
- **Décrire la prise en charge thérapeutique**

## **II. Matériels et méthodes**

### **II.1. Population étudiée**

Durant la période d'étude 56 patients ont été recrutés, selon les critères d'inclusions suivants :

-admission au service des urgences du CHU Timone (Pr Michelet)

-taux d'AOD > 400 ng/mL lors de l'admission

Les données démographiques et biologiques ont été extraites des systèmes informatiques de l'APHM (logiciel Axigate et Visualpatient) et anonymisées.

Le recueil des caractéristiques cliniques a été fait avec le logiciel intra hospitalier axigate: âge, sexe, motif d'hospitalisation, insuffisance rénale, comédications et posologies.

Ensuite les patients ont été divisés en 2 groupes :

Gp1 : 15 patients dits « hémorragiques »

Gp2 : 41 patients dits « non hémorragiques »

### **II.2. Exploration de la coagulation**

Le bilan de coagulation a été réalisé sur tube citraté ou CTAD à partir d'un prélèvement de sang veineux réalisé lors de l'admission dans le service des urgences.

Le tube est ensuite centrifugé (2000 G/min) pendant 15 minutes.

Après validation des contrôles de qualités (normale et pathologique), l'analyse du plasma patient a été réalisée sur l'automate d'hémostase STA R Max en dosant l'activité anti Xa spécifique (rivaroxaban et apixaban) ou anti IIa spécifique (dabigatran).

### II.3 Analyse statistique

Les tests t Student, Fischer et Chi 2 ont été utilisés avec le logiciel de Statistiques R pour réaliser respectivement les comparaisons de moyennes, l'analyse des tables de contingence et les comparaisons de pourcentages.

Une valeur du  $p < 0.05$  a été considérée comme significative.

## III. Résultats

### III.1 Description de la population

La cohorte est constituée de 56 patients (26 hommes et 30 femmes). L'âge moyen de la population était de 76.1 ans (âges extrêmes : 20 et 99 ans).

44 patients étaient sous rivaroxaban (78.6%), 11 sous apixaban (19.6%) et 1 sous dabigatran (1.8%).

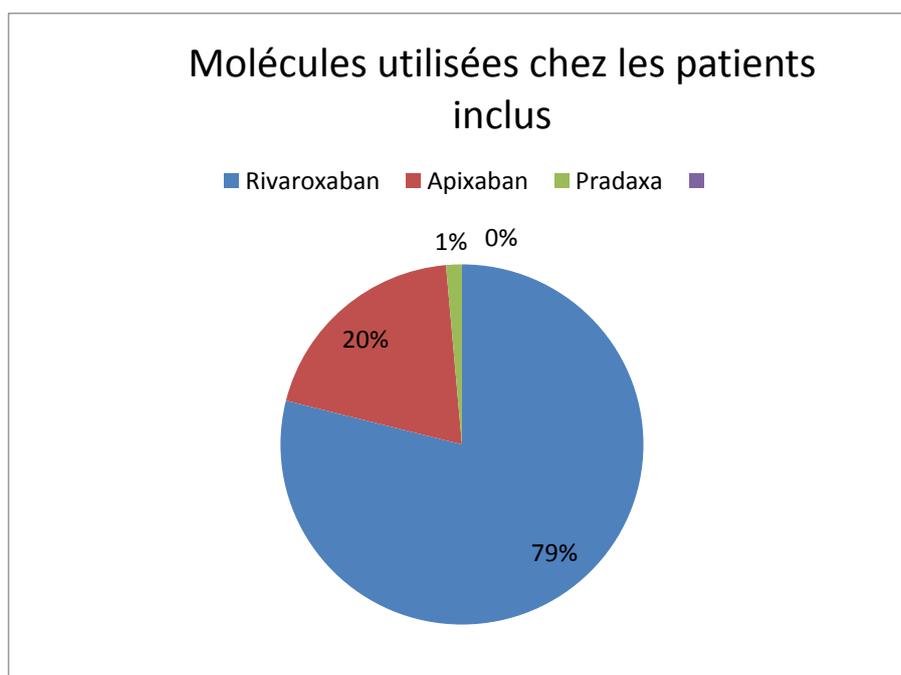


Figure 20 : Molécules utilisées chez les patients inclus

### III.2 Saignements

Sur les 56 patients ayant présentés une élévation du taux d'AOD, diagnostiqué lors de leur séjour aux urgences, 15 ont présenté un épisode hémorragique soit 27%.

13 patients (23.2%) étaient admis aux urgences pour une hémorragie (dont 6 pour une hémorragie majeure), 2 patients (3.6%) pour une chirurgie et 41 patients (73.2%) pour autre raison.

Sur 56 patients ayant présentés un surdosage en AOD aux urgences, 15 ont saigné (27%).

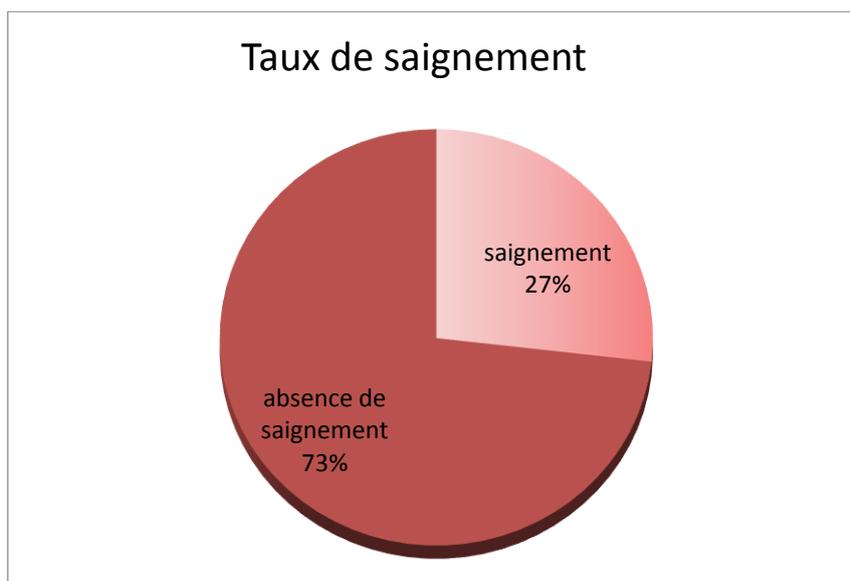


Figure 21 : Taux de saignement dans la population incluse

Les paramètres clinico-biologiques sont représentés dans le tableau suivant :

	Population non hémorragique n=41			Population hémorragique n=15			p-value
	Moyenne	Ecart type	Range	Moyenne	Ecart type	Range	
Age (années)	74,1	18,6	20-94	81,3	13,1	51-99	0,12
Rivaroxaban	492,2	73,4		488,5	67		
Apixaban	500			518			
Dabigatran	Pas de patient			413			
Comédications	29,30%			33,30%			1
Posologie réduite	16.1%			46.1%			
Insuffisance rénale	32%			40%			

Tableau 5 : Paramètres clinico-biologiques des patients inclus.

### III.3. Caractérisation des saignements

Les hémorragies ont été classées selon les critères définis dans l'étude GUSTO (31) :

- Saignement vital
- Saignement modéré
- Saignement discret

Bleeding criteria according to the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) study and the Early Discharge after Transradial Stenting of Coronary Arteries (EASY) classification for hematoma at the puncture site	
Definitions	
Bleeding classification	
Severe or life-threatening	Intracranial hemorrhage or hemodynamic compromise requiring treatment
Moderate	Need for blood transfusion
Mild	Did not meet criteria for moderate or severe bleeding
Hematoma classification	
Type I	≤ 5 cm of diameter
Type II	≤ 10 cm of diameter
Type III	> 10 cm of diameter
Type IV	Hematoma reaching beyond the elbow
Type V	Any hematoma with ischemic hand injury

Tableau 6 : Classification de GUSTO (31)

### III.4 Population avec saignement

Parmi les 15 patients ayant saigné, 13 étaient sous rivaroxaban, 1 était sous dabigatran et 1 sous apixaban.

Dans le groupe hémorragique, il y a 8 femmes, elles sont donc représentées à 53,3%.

Le taux moyen d'AOD (tout AOD confondus) est de **485,4 ng/ml**.

Ces données sont illustrées par les figures suivantes.

Ainsi, l'analyse des dossiers cliniques des patients révèle :

2 saignements vitaux: 1 hémorragie intracrânienne et 1 hémorragie splénique.

2 saignements modérés: 1 hémorragie digestive, 1 hémorragie sur fracture humérale.

11 saignements mineurs : 2 épistaxis, 1 gingivorragie, 1 saignement post extraction dentaire, 1 hémothorax, 1 hématome du flanc, 1 hémorragie digestive et 4 rectorragies.

L'âge moyen des patients « non hémorragique » était de **74,1 ans** alors que celui des patients « hémorragique » est de **81,3 ans**.

Comme observé sur la figure, l'âge de la population « non hémorragique » est très hétérogène par rapport à celui de la population « hémorragique ».

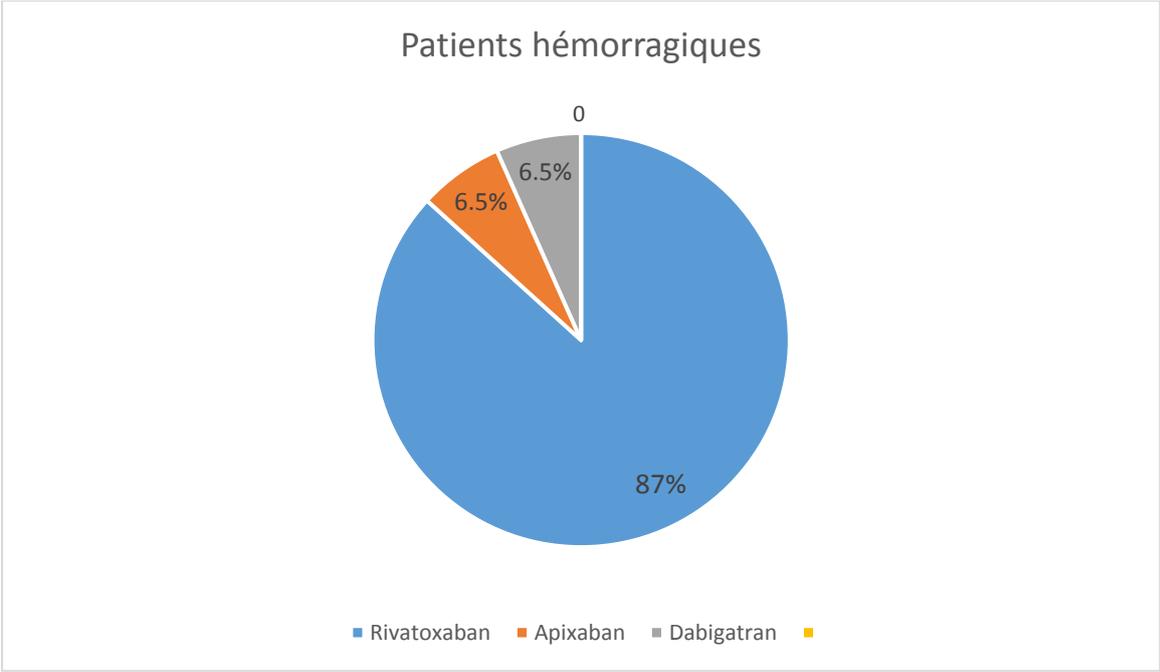


Figure 22 : Patients hémorragiques en fonction des molécules

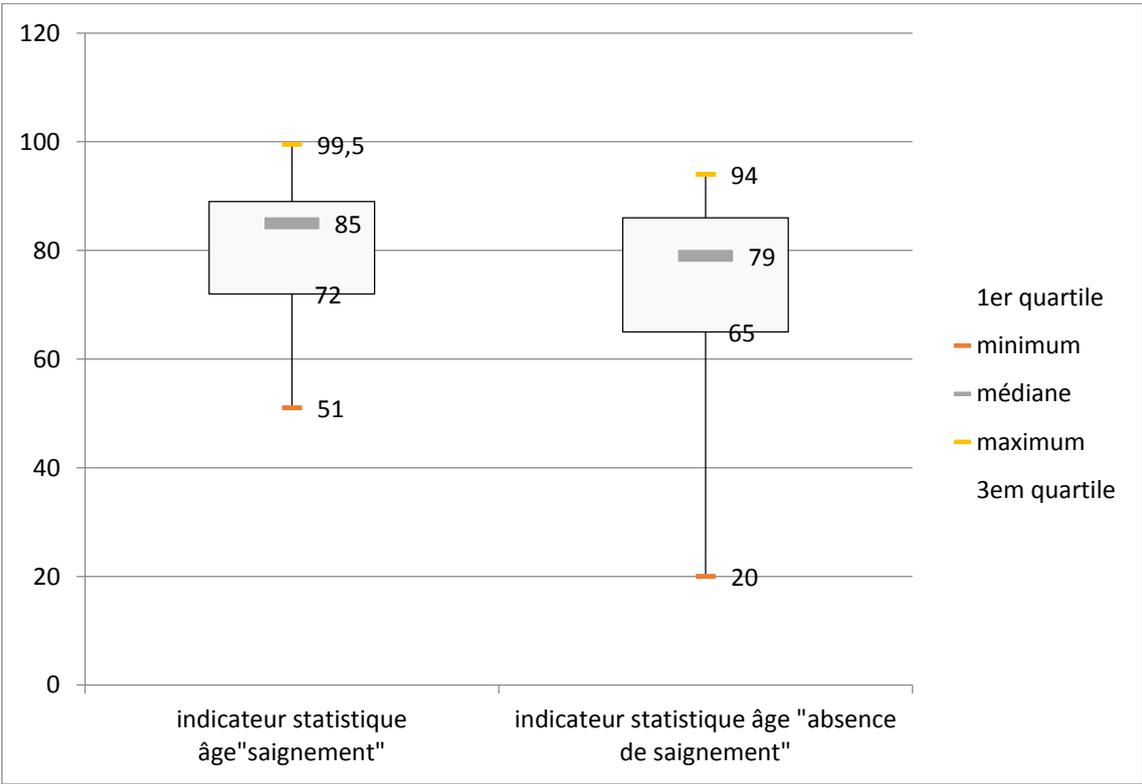


Figure 23 : Différence d'âge entre les 2 populations.

Dans le groupe « non hémorragique », 29.30% des patients étaient comédiqués contre 33.30% dans le groupe « hémorragique ». Au sein du groupe « non hémorragique », 32% des patients étaient insuffisants rénaux tandis que dans le groupe « hémorragique » 40% l'étaient. Comme le montre le tableau l'âge moyen de la population « non hémorragique » est différent de l'âge moyen de la population « hémorragique » de façon non significative mais avec une tendance ( $p=0,12$ ). Le pourcentage de comédications est différent dans les 2 groupes de façon non significative. Le pourcentage de posologie réduite est de 16.1% ds le groupe

« non hémorragique » contre 46.1% dans le groupe « hémorragique ». Par comédication, nous entendons une utilisation de molécules pouvant avoir un impact de surdosage (puisque nous nous intéressons au risque de saignement). Parmi les molécules pouvant interférer avec les AOD, nous avons sélectionné le verapamil, la cordarone, les azolés et les antidépresseurs ISRS.

### **III.5 Prise en charge du surdosage (saignement ou pas).**

La majorité des patients (50 patients) soit 89.2% ont reçu une simple surveillance clinique avec abstention thérapeutique.

2 patients (3.6%) ont reçu un traitement local (traitement mécanique stoppant l'hémorragie).

2 patients (3.6%) ont reçu une transfusion de CGR.

Et enfin 2 patients (3.6%) ont reçu du FEIBA

### **III.6 Types d'hémorragies**

Nous avons donc répertorié quatre rectorragies, deux hémorragies digestives, une hémorragie intracrânienne, une hémorragie splénique, une hémorragie post extraction dentaire, une gingivorragie, une hémorragie sur fracture humérale, deux épistaxis, un hémothorax et un hématome du flanc.

Il est à noter que parmi les quatre patients ayant présenté des rectorragies, deux avaient un cancer du côlon.

### **III.7 Prise en charge du saignement avéré (n=15)**

9 des 15 patients « hémorragiques » ont été pris en charge par une simple surveillance clinique avec abstention thérapeutique.

2 patients ont reçu un traitement local (traitement mécanique stoppant l'hémorragie).

2 patients ont reçu une transfusion de CGR.

Et enfin 2 patients ont reçu du FEIBA.

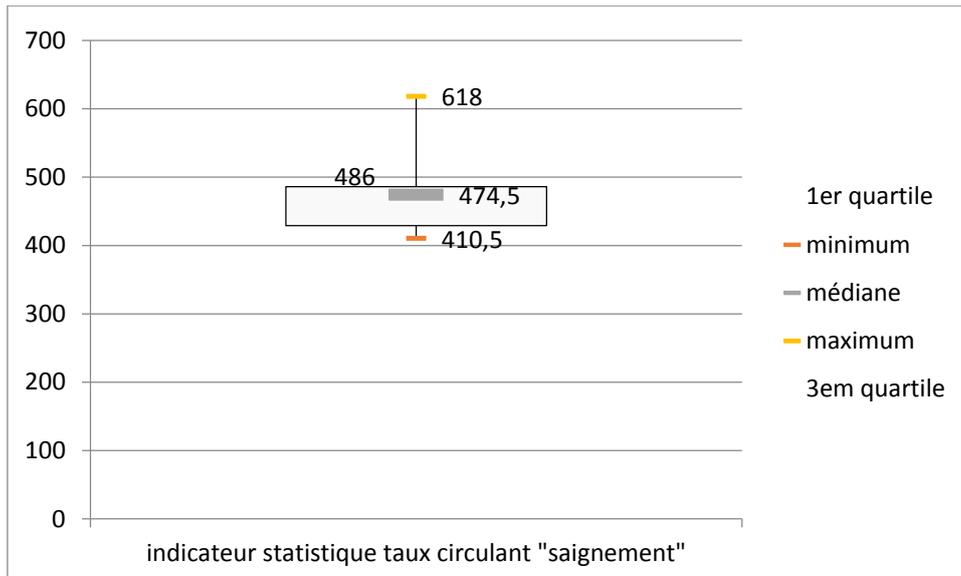


Figure 24 : Indicateur statistique taux circulant « saignement ».

### III.8 Patients Insuffisants rénaux

Sur les 56 patients inclus, nous avons dénombré 25 patients insuffisants rénaux (Clcr < 60 ml/min), dont 16 insuffisants rénaux modérés et 9 insuffisants rénaux sévère.

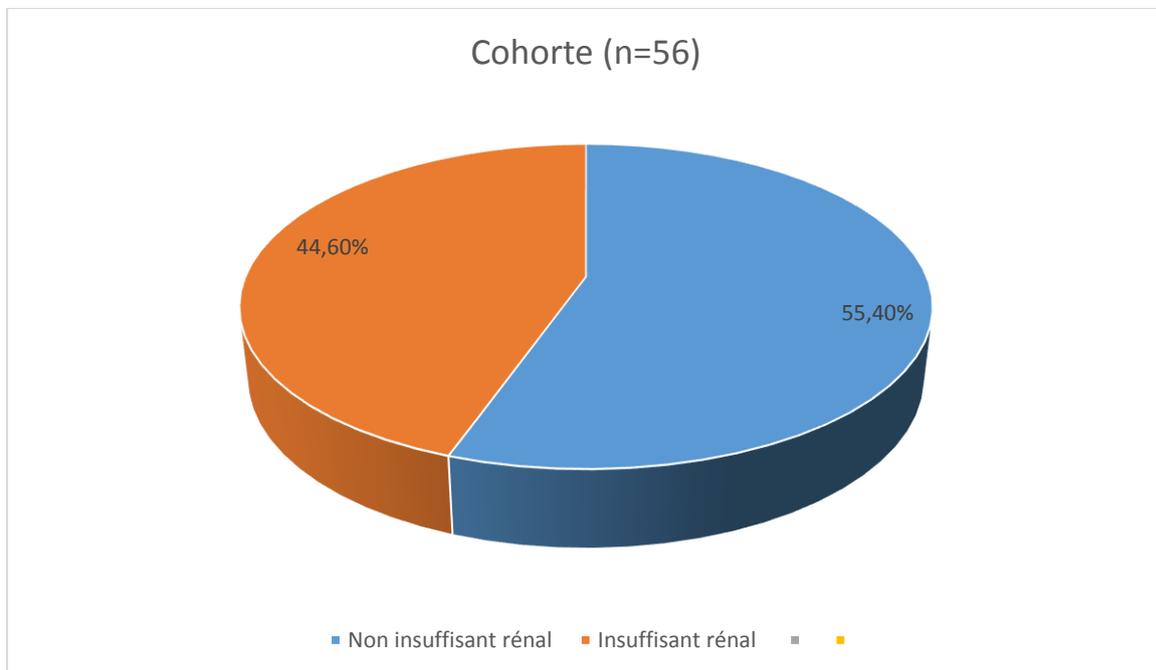


Figure 25 : Taux d'insuffisance rénale dans la population inclus.

	Insuffisance rénale		p
	Oui (n=25)	Non (n=31)	
Saignement, n (%)	9 (36,0%)	16 (51.6%)	0,16

	Pas d'insuffisance rénale	Insuffisance rénale modérée	Insuffisance rénale sévère	
	n = 31	n = 16	n = 9	p
Saignement, n (%)	16 (51.6%)	8 (50,0%)	1 (11,1%)	0,09

Tableau 7 : Statistiques insuffisance rénale.

Parmi les 31 patients non insuffisants rénaux, 16 ont saigné, soit 39%.

Parmi les 25 patients insuffisants rénaux, 9 ont saigné, soit 36%.

Il n'y a pas de différence significative chez les patients hémorragiques entre le groupe « insuffisance rénale » et le groupe « non insuffisance rénale ».

Parmi les 9 patients insuffisants rénaux ayant saigné, 8 étaient insuffisants rénaux modérés et 1 était insuffisant rénal sévère.

### III.9 Gestion de la suite (survie, mort, reprise du traitement ou pas)

-Suvie (à court terme) : 13 personnes ont survécu sur les 15 dans le groupe « hémorragique »

-Décès imputable au saignement: 2 personnes sont décédées sur les 15 dans le groupe « hémorragique »: un décès sur récurrence d'AVC hémorragique et une hémorragie digestive post hématome du flanc.

-Reprise du traitement ou pas : 7 patients ont repris le traitement AOD, 6 patients ont arrêté le traitement AOD, et pour 2 patients nous n'avons pas l'information.

## **IV. Discussion et conclusion**

La cohorte est constituée de patients surdosés en AOD soit par abus d'ingestion soit par insuffisance rénale. Nous avons cependant observé, comme dans d'autres études (42), très peu d'hémorragie avec parmi les hémorragies très peu d'hémorragies majeures et de décès suite à ces dernières. Ceci, probablement grâce en partie aux nombreuses stratégies de réversion de l'effet anticoagulant. L'insuffisance rénale n'a a priori aucun impact sur l'apparition d'un événement hémorragique en cas de surdosage dans cette étude, probablement par manque de puissance.

La cohorte de cette étude est constituée uniquement de patients en état de surdosage d'AOD hospitalisés au service des urgences de l'hôpital de la Timone à Marseille.

L'absence de saignement des « surdosés » en AOD, insuffisants rénaux ou non, est une notion connue. Cette différence de saignement par rapport aux AVK est très probablement liée aux caractéristiques pharmacocinétiques des trois AOD étudiés, particulièrement la largesse de la fenêtre thérapeutique.

Depuis l'arrivée il y a tout juste dix ans du premier AOD (rivaroxaban), la littérature rapporte une baisse de la iatrogénie par traitement anticoagulant (36).

Sur les données les plus anciennes, les hémorragies sous AVK faisaient partis largement des causes d'hospitalisations iatrogénique et représentaient un problème majeur de santé publique (36).

Dans notre cohorte, nous avons recensés 15 hémorragies (27 %) dont 2 hémorragies vitales (3,6%) selon les critères de GUSTO.

La majorité des patients en surdosage (73%) n'a donc pas saigné.

La moyenne d'âge est de 81,3 ans dans le groupe « hémorragique » contre 74,1 ans dans le groupe « non hémorragique » avec une tendance ( $p = 0,12$ ).

Dans le groupe « hémorragique », 33,3% des patients étaient comédiqué dans le « groupe hémorragique » contre 29,3% dans le groupe non hémorragique de façon non significative ( $p=1$ ) probablement provoquée par une fluctuation d'échantillonnage.

Dans le groupe hémorragique, il y a une différence non significative ( $p=0,16$ ) entre les patients insuffisants rénaux et non insuffisants rénaux. En effet les patients insuffisants rénaux saignent moins que les patients non insuffisants rénaux, ce qui est incohérent. Ceci est certainement dû à un manque de puissance de l'étude.

Les résultats principaux de notre étude sont similaires à ceux d'une étude publiés plus récemment (étude en vie réelle concernant 357 patients sous AOD se présentant consécutivement dans un service d'urgence de Moustafa et al.). Dans son étude, Moustafa et al. montrent que sur 357 patients sous AOD admis aux urgences 64 ont saigné (17,9%) et 23 ont été victime d'un saignement majeur (6,4%).

Nos résultats sont semblables à ceux de Moustafa et al. et confirment donc les connaissances.

Avantages de l'étude :

Les avantages de cette étude sont que les résultats s'obtiennent rapidement et que le coût de l'étude est faible (absence de manipulations).

Malgré une faible puissance et un bas niveau de preuve de par la nature de l'étude, nous avons obtenus un nombre représentatifs de patients sur une période assez longue (janvier 2016 à mars 2018).

### Biais de l'étude

Il existe dans l'étude des biais d'informations (ex : malade vu aux urgences en ambulatoire par un médecin, un interne ou un externe avec un interrogatoire sommaire ou mal retranscrit dans le dossier patient ce qui empêche le suivi, les informations sur la posologie, l'indication de l'AOD et le devenir du patient).

En effet nous n'avons pas d'information sur la posologie du dabigatran et le devenir de la malade chez la patiente « hémorragique » post extraction dentaire. Nous n'avons également pas le devenir pour 2 patients hémorragiques.

Létalité : deux personnes sont décédées sur les quinze dans le groupe « hémorragique » soit 13.3%.

Ce qui correspond à deux décès parmi les 56 surdosages répertoriés soit 3,57%.

Un décès suite à une récurrence AVC hémorragique et une hémorragie digestive post hématome du flanc.

### Limites de l'étude :

Notre étude est rétrospective et présente une faible puissance.

Elle a néanmoins inclus un nombre représentatifs de patients sur une période assez longue (janvier 2016 à mars 2018).

Une partie des patients présentant une hémorragie intracrânienne va directement aux urgences neuro-vasculaires sans passer par les urgences classiques ce qui représente un biais d'inclusions.

Il est nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de la fonction rénale et de l'âge. Il est démontré que plus un patient a de comorbidités (facteurs de risque hémorragique), meilleur est le choix d'un AOD notamment l'apixaban.

L'intérêt thérapeutique de la dose réduite de dabigatran (110 mg), nécessaire chez certains patients (âge et insuffisance rénale) pour réduire le risque hémorragique, est moins bien étayé et seul le dabigatran expose les patients à une majoration du risque de syndrome coronaire aigu et d'hémorragie digestive par rapport à la warfarine (32).

Parmi les hémorragies, nous avons observés très peu d'hémorragies majeurs et de décès suite à ces dernières, probablement grâce à la panoplie d'options de stratégies de réversion de

l'effet anticoagulant (CCP, FEIBA, charbon). Le praxbind n'a pas été utilisé dans le seul cas d'hémorragie sous dabigatran (saignement gingival post extraction dentaire).

A noter que le seul patient sous dabigatran sans notre cohorte a saigné.

L'insuffisance rénale n'a a priori aucun impact sur l'apparition d'un évènement hémorragique en cas de surdosage dans cette étude, probablement par manque de puissance.

Conclusion :

Parmi les patients surdosés en AOD, nous avons observés peu d'hémorragies. Et parmi les hémorragies, la quasi-totalité de celles-ci étaient des hémorragies mineures.

Notre étude a également montré que la population des patients sous AOD se présentant aux urgences avec un surdosage était âgée.

Actuellement les cliniciens reconnaissent l'intérêt des AOD sur la qualité de vie des patients. Cependant ils restent hésitants à les prescrire en première intention, probablement à cause du manque de recul.

Pour cela, nous devons continuer de développer la phase 4 de ces molécules afin de rassurer les cliniciens et particulièrement les médecins généralistes de la sécurité de ces médicaments.

Outre l'intérêt descriptif de cette étude, qui a permis de caractériser une population et établir une prévalence, les résultats devraient inciter les cliniciens à utiliser les AOD en première intention dans toutes leurs indications, et plus particulièrement l'apixaban.

Il serait utile pour les futurs travaux d'hémostase de s'intéresser à la phase IV des AOD ; la sécurité, ainsi que le recensement des effets secondaires grave en coopération avec le service de pharmacovigilance.

# Bibliographie

1. Bouvenot G. Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO. Bull. Acad. Natle Méd., 2014, 198, n° 6, 1157-1195, séance du 10 juin 2014.
2. Gendron N, Smadja DM. Les anticoagulants oraux directs : quelle est la place de la biologie dans leur suivi et/ou leur utilisation ? Synthèse Ann Biol Clin 2016 ; 74 (1).
3. Delavenne X, Laporte S, Mismetti P. Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique. Revue Médicale Suisse. 2014;10:319- 24.
4. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. ThrombRes. déc 2012.
5. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. 17 déc 2015.
6. Fawole A, Daw HA, Crowther MA. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 1 juill 2013.
7. ANSM. 2013. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance –Commission de transparence CT012013083. Séance du 12 novembre 2013.
8. Härtter S, Harper R, Kappetein AP, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: The Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). American Heart Journal. 1 juin 2012; 163(6):931-937.e1.
9. HAS guide\_parcours\_de\_soins\_mrc\_web.pdf. Février 2012.
10. HAS Commission de transparence. Haute Autorité de Santé - Pradaxa. Avis du 24 janvier 2018.
11. HAS Commission de transparence. xarelto\_avis\_ CT157101571215713.pdf. Avis du 24 janvier 2018.
12. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. EurHeart J. 1 nov 2012.
13. Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux INESSS. Dosage de l'activité directe anti-Xa du rivaroxaban. Avis d'évaluation. Mars 7, 2013.

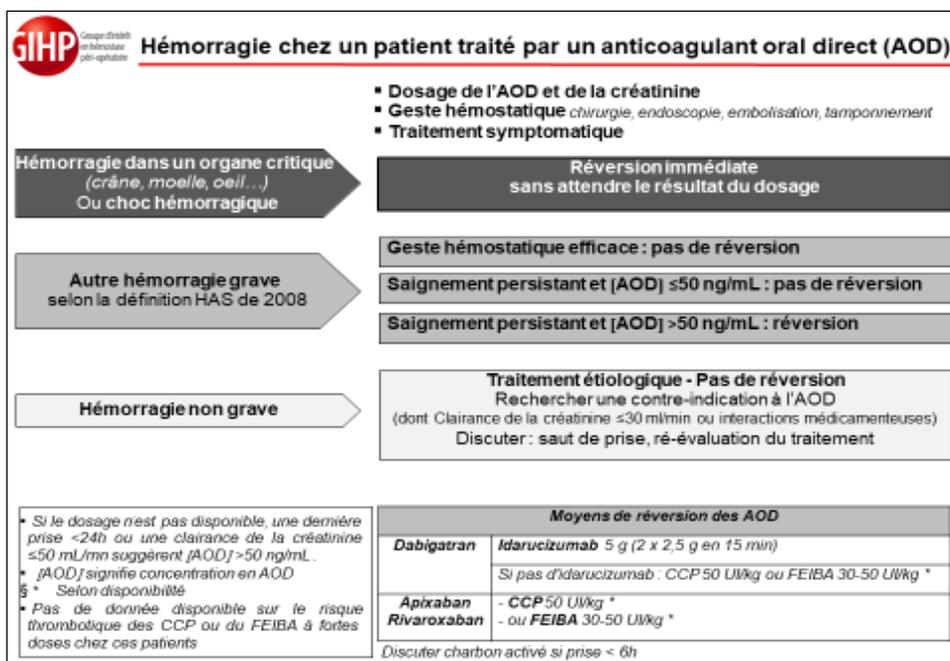
14. Moulin B, Peraldi M-N, Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie. Néphrologie [Internet]. 7<sup>ème</sup> édition. Ellipses. Disponible sur: [http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/15-nephrologie\\_7e-edition\\_chap15](http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/15-nephrologie_7e-edition_chap15). 2016.
15. Soc Néphrologie. Calculateur CKD-EPI MDRD Cockcroft [Internet]. Disponible sur: <http://www.sfnfdt.org/sn/eservice/calcul/eDFG.htm>. 1998-2012.
16. Wang X, Mondal S, Wang J, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthysubjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. avr 2014;14(2):147-54.
17. Launay-Vacher V. Nouvelles recommandations de l'EMA (European Medicines Agency) pour les études chez l'insuffisant rénal. SiteGPR. 23 avril 2016.
18. Bleeding with Dual Antiplatelet Therapy: Agent, Patient, and Dose? .Medscape.
19. RE-ALIGN: First trial of novel oral anticoagulant in patients with mechanical heart valves – The search continues. June 2012, Pages 931-937.e1.
20. Connault J. Les nouveaux anticoagulants en 2012. Hôtel Dieu, Nantes. 2012.
21. MacCallum PK, Mathur R, Hull SA, Saja K, Green L, Morris JK, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open*. sept 2013.
22. Haute autorité de santé (HAS). Pradaxa\*, seule victime de la réévaluation des anticoagulants oraux par la HAS. [www.cardio-online.fr](http://www.cardio-online.fr). 2018.
23. Huber K. *Int J Clin Pract* 2013.
24. Mueck W. *Br J Clin Pharmacol* 2013.
25. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A and al. Measuring oral inhibitors of thrombin and factor Xa : a recommendation from the Subcommittee on control of Anticoagulation of the scientific and standardization Committee of the international Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 24 january 2013. 11,4:756-60.
26. Gosselin R et al. *Int J Lab Hematol*. Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays. 2016.
27. Mueck W, Schwers S, Stampfuss J. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. *Thrombosis Journal*. 28 juin 2013.
28. Faure S, Buxeraud J. Les anticoagulants oraux directs ou AOD. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2014.
29. Delplanque D. Anticoagulants oraux directs : Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban.... Université Lille Nord de France. Powerpoint 2014, 30p.

30. Plaziat-Decourcelle A. mise au point en 2009. Les anticoagulants. 2 juillet 2009.
31. Barbosa RR, Siqueira D, Coelho FM, Assaf Neto S, Costa Jr JR, Costa R, et al. déc. Crossover da terapia com heparina e risco de sangramento na intervenção coronária percutânea transradial na síndrome coronária aguda. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva. 2012;20(4):392-7.
32. HAS Commission de la transparence. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux\_.pdf. 2018-02-09.
33. Martin-Kleisch A, D'Almeida AR, Leclercq M, et al. AOD : prudence d'utilisation chez le sujet âgé ? À propos d'un cas et revue de la littérature. Journal Européen Des Urgences et de Réanimation. 2016; 28(1):21-25.
34. Douxfils J et Larock A-S. Recommandations de bonnes pratiques pour l'usage des nouveaux agents anticoagulants oraux. [Internet]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/1290053-Recommandations-de-bonnes-pratiques-pour-l-usage-des-nouveaux-agents-anticoagulants-orau-x-phn-j-douxfils-et-phn-a-s-larock.html>.
35. ANSM. Lettre aux professionnels de santé. 2019.
36. Philippe M, Jean Bart E, Coutet J. Application en routine de la priorisation de l'analyse pharmaceutique vers les prescriptions à haut risque iatrogène. 5 mai 2017. p229-236.
37. Stago - STA®-Liquid Anti-Xa : le réactif universel, liquide & prêt à l'emploi [Internet]. [www.stago.fr](http://www.stago.fr). Disponible sur: <https://www.stago.fr/produits-services/nouveautes/detail/article/staR-liquid-anti-xa-le-reactif-universel-liquide-pret-a-lemploi/>
38. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux INESSS. Dosage\_de\_activite\_anti-Ila\_direct\_du\_dabigatran.pdf [Internet]. févr 10, 2013. Disponible sur: [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Decembre\\_2013/INESSS\\_Dosage\\_de\\_activite\\_anti-Ila\\_direct\\_du\\_dabigatran.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Decembre_2013/INESSS_Dosage_de_activite_anti-Ila_direct_du_dabigatran.pdf)
39. Mitchell et al. Clin Appl Thromb Haemost 2013; 19:619-31
40. Geldhof V, Vandenbrielle C, Verhamme P. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. 21 2014 ; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4314657/>
41. Barco S et al. Best Pract Res Clin Haematol 2013; 26: 215-24
42. Moustafa F, Chedjieu J, Saint-Denis J, Barres A, Dublanquet N, Heuser S, et al. Étude en vie réelle concernant 357 patients sous anticoagulant oral direct se présentant consécutivement dans un service d'urgence. JMV-Journal de Médecine Vasculaire. 1 mars 2017;42(2):101.
43. ClementJerdi M, Desmeules J, Dayer P. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger. Revue Médicale Suisse. 2004

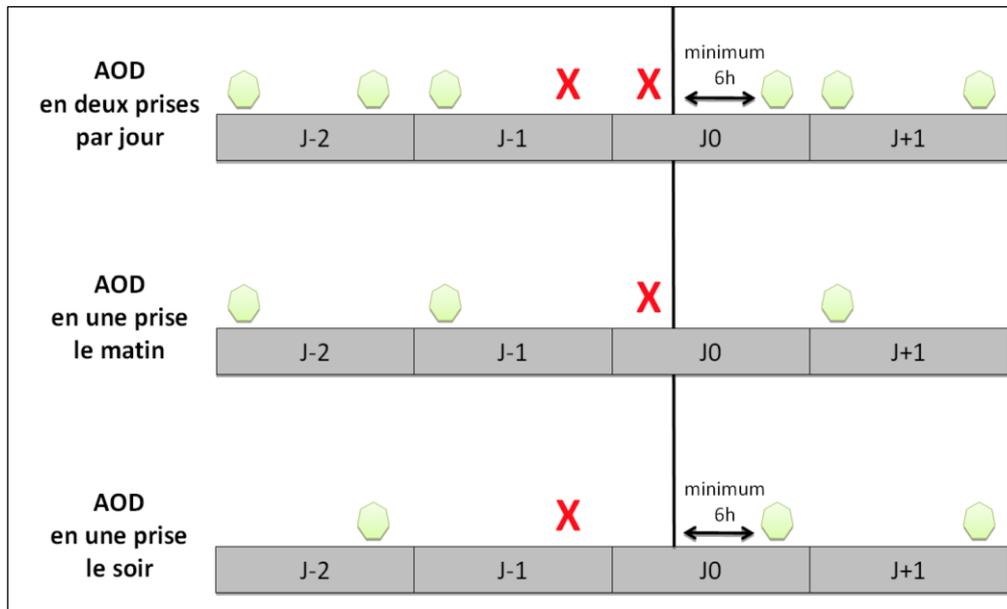
44. Marquette C-H, Bonniaud P, Burgel P-R, Chabot F, Deslée G, Maitre B, et al. Pneumologie- Référentiel pour la préparation de l'ECN- Collège des enseignants de pneumologie. In S-EDITIONS; 2011. p. 163-77.
45. Chast. F, Blanchet. F, Daniau-Clavreul. E. Anticoagulants oraux : quels outils de minimisation du risque ? 67èmes journées pharmaceutiques internationales de Paris; 2016 nov 25; Paris.
46. Desmeules J. Importance des cytochromes P450 : pharmacogénétique et interactions médicamenteuses. In: PHARMA-FLASH. 2010. p. 7-10.
47. Meddahi S, Samama M-M. Pharmacologic and clinical characteristics of direct inhibitors of factor Xa: Rivaroxaban, apixaban, edoxaban and betrixaban. mai 2014;183-94.
48. Chevalaz M. Gestion péri interventionnelle des AOD. 2015 nov 27.
49. Fischer A-M. Bon maniement des AOD en médecine péri-opératoire. DESC réanimation Ile-de-France. Réanimation en traumatologie / péri-opératoire; 2018 avr 10; Paris Descartes.

# Annexes

## Annexe 1: Proposition du GIHP de la prise en charge en fonction du degré de l'hémorragie ou de l'atteinte d'un organe critique (48)



**Annexe 2 : Gestion du schéma thérapeutique en cas d'intervention programmée chez un patient sous AOD (48)**



**Annexe 3 : Gestion péri-interventionnelle lors d'actes invasifs programmés (48) (49)**

		Risque hémorragique faible		Risque hémorragique élevé	
		Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/mn
dabigatran	Cockcroft ≥ 50 ml/mn			Dernière prise à J-4	
	Cockcroft 30-49 ml/mn			Dernière prise à J-5	
Pas de relai Pas de dosage					
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée			
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)			

**Annexe 4 : Carte de surveillance du patient sous AOD (45)**

**Carte de Surveillance  
du Patient**

 **Xarelto® 2,5 mg**  
**Xarelto® 15 mg**  
**Xarelto® 20 mg**

- ◆ Gardez toujours cette carte sur vous
- ◆ Montrez cette carte à tout médecin ou dentiste que vous consultez avant de commencer un traitement

**CARTE DE SURVEILLANCE  
DU PATIENT**

**Pradaxa®**  
Dabigatran etexilate

3066001-01

- Gardez toujours cette carte sur vous
- Assurez-vous d'utiliser toujours la dernière version

 **Carte de surveillance du patient**

 **Eliquis®**  
(apixaban)

Portez cette carte sur vous en permanence

Présentez cette carte à votre pharmacien, votre dentiste et tout autre professionnel de santé qui vous traite.

Information destinée aux PATIENTS

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## Résumé

Objectifs : Notre étude a été réalisée sur une période allant de janvier 2016 à mars 2018 dans le service d'hémostase de l'hôpital de la Timone en collaboration avec le service des urgences de la Timone à Marseille. Notre objectif était d'évaluer le risque hémorragique chez les patients admis aux urgences en situation de surdosage en AOD.

Matériels et méthodes : 56 patients ont été recrutés. Les critères d'inclusion étaient : admission au service d'accueil des urgences et taux d'AOD circulant supérieur à 400 ng/mL. Le recueil des données a été réalisé à partir du SIL et des dossiers patients informatisés. Le logiciel R a été utilisé pour la réalisation des statistiques. Il s'agissait d'une étude observationnelle transversale monocentrique.

Résultats : Sur les 56 patients en état de surdosage, 15 ont saigné. Parmi les 15 patients ayant saigné, 13 étaient sous rivaroxaban, 1 était sous dabigatran et 1 sous apixaban. Il n'y avait aucune différence dans les saignements selon le sexe. Parmi les 15 saignements, il y avait 2 saignements vitaux, 2 saignements modérés et 11 saignements mineurs.

Conclusion : Parmi les patients surdosés en AOD, nous avons observé peu d'hémorragies. Et parmi les hémorragies, la quasi-totalité de celles-ci étaient des hémorragies mineures. Outre l'intérêt descriptif de cette étude, les résultats devraient confirmer l'intérêt de la prescription d'AOD en première intention et plus particulièrement l'apixaban.

Mots-clés : anticoagulants oraux directs (AOD), urgences, surdosage, hémorragie.