



HAL
open science

Facteurs associés à une augmentation de l'activité anti-Xa chez les patients âgés de plus de 75 ans traités par anticoagulants inhibiteurs du facteur Xa

Alice Mazziotto

► **To cite this version:**

Alice Mazziotto. Facteurs associés à une augmentation de l'activité anti-Xa chez les patients âgés de plus de 75 ans traités par anticoagulants inhibiteurs du facteur Xa. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03019220

HAL Id: dumas-03019220

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03019220>

Submitted on 23 Nov 2020

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.

Facteurs associés à une augmentation de l'activité anti-Xa chez les patients âgés de plus de 75 ans traités par anticoagulants inhibiteurs du facteur Xa.

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 22 Octobre 2020

Par Madame Alice MAZZIOTTO

Née le 4 mai 1992 à Paris 15eme (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur AMBROSI Pierre

Président

Monsieur le Professeur VILLANI Patrick

Assesseur

Monsieur le Professeur HONORE Stéphane

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) DAUMAS Aurélie

Directeur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMONT Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
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
SARLES Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
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

EMERITAT

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	RUFO 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

EMERITAT

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	VIALETES 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

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

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 DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

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)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**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)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (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*
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)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

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**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 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)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

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

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET 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 VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
 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)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (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)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

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

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (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)
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
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)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

GENETIQUE 4704

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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

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

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

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)

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

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

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

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

KERBAUL François (PU-PH) détachement

MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

GUIDA Pierre (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)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

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)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

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)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (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)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

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)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (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)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement le Pr AMBROSI d'avoir été à l'origine de ce sujet de thèse et d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je le remercie également de sa bienveillance et de son encadrement lors de mon premier semestre d'interne.

Je remercie vivement le Dr DAUMAS qui m'a fait l'honneur d'être la directrice de ce travail. Je suis ravie d'avoir travaillé en sa compagnie car elle a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse, avec une gentillesse permanente malgré mes sollicitations répétées ... Elle m'a permis également de devenir le médecin que je suis grâce à son encadrement rigoureux au premier semestre.

Je remercie tout particulièrement le Pr VILLANI pour avoir accepté d'être dans mon jury de thèse, et plus largement, pour son implication dans mon parcours d'interne, pour sa bienveillance à toute épreuve et son soutien malgré mes incertitudes et interrogations, pour avoir cru en moi et me donner une place dans son service pour la suite.

Je tiens à remercier le Pr HONORE pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse sans me connaître.

Je remercie également vivement le Pr CAMOIN pour son aide dans l'élaboration de ce travail.

Je remercie l'équipe Ste Marguerite, le Dr COUDERC, le Dr COURCIER, le Dr DODDOLI, le Dr LEVEQUE, le Dr MIZZI, pour leur participation dans l'inclusion des patients ma thèse.

Je remercie chaleureusement le Pr KAPLANSKI pour m'avoir permis d'inclure des patients issus de son service de médecine interne.

A mes parents, ma sœur, ma grand-mère, qui m'ont supportée pendant toutes ces dures années d'études, SONO LA FAMILIA MAZZIOTTO.

Merci Man' de m'avoir toujours soutenue, réconfortée, et facilité la vie pendant mes études. Merci Pa' de m'avoir toujours poussée vers le haut dans les concours et de m'avoir redonné confiance en moi dans les moments les plus durs.

Merci Caro d'avoir été un pilier sans faille pendant toutes ses années et que je peux parasiter à tout moment.

A Jean que je remercie infiniment d'avoir fait les stats de ma thèse en parallèle de ton travail et de m'avoir expliqué longtemps pour que je comprenne vite.

A Robin, mon co interne de cœur du premier semestre, pour m'avoir supportée pendant toutes ces années à un rythme d'un appel voire deux voire MILLE par semaine pour tout et n'importe quoi (« et tu penses que je fais ci ? tu penses que je demande ça ? et blabla »). A priori ça risque de continuer pendant quelques années.

A JB, mon co-interne pendant une année consécutive, qui a illuminé mon quotidien à l'hôpital, à la fois en termes de blagues et de soutien dans la vie de tous les jours (Jiiiiiiiiibéééééééééééé j'arrive paaaaaaaaaas ! à faire ma BOM/ à allumer la machine à café/ à ouvrir ce sachet de compresses/ à écrire en majuscules sur axigate etc)

A mes co internes de médecine interne, Hugo, Nassim, Marie, Eugénie, Léa pour ces mois à nager dans le post-urgences sous la surveillance de notre CCA préféré Mathieu ETE.

Au MITEUX, Maxime, Claire, Simon, Paola pour ce semestre de folie, pour nos soirées à l'hôpital et au BAR, pour ces visites de 25 patients en vrac à deux où TOUT SE DEROULAIT SELON LE PLAN. Ce stage n'aurait clairement pas été possible sans vous, sans nos fous rires ni nos craquages.

A mes co-internes JPP de réanimation, Aude, Audrey, Thibault, Tom, Mathilde, Sonia, Charlène, Armand (?), Poupoule, Marion, pour votre patience pendant ce stage et votre soutien lors de ces splendides poses de voies, grâce à vous je suis sortie indemne de ce stage. Merci aussi à la plus belle soirée de fin de choix de tous les temps. BOOOOONN.

A mes co internes de la Nouvelle Star, Bérengère, Vincent, Romain, JB, Clémence, Benjamin, Marion pour ce superbe semestre en neurologie et pour nos montages photos ..

A mes co internes intermittents du spectacle, Marie BLONDE, Marie BRUNE, Anaëlle, Guillaume, JB (encore là celui-là), pour ces sept mois de folie au 3eme Nord, pour avoir été bien confits, pour ces milliards de « PITIE » lâchés.

Aux différents médecinsCHEFS qui ont façonné ma pratique médicale et m'ont appris les techniques de survie au sein de l'APHM, à qui je pense régulièrement : Stéphane, Magali, Aurélie, Evelyne, Jérôme, Mathieu, Nadim, Samuel, Julien, Vincent, Karin, Rodolphe, Pierre-André.

Aux Castors, Olivier, Bouquette, Mathieu, Hugo, Chloé, Raphie, Tich, Vincent, Benoît, Nassim, Schmat, Victor, Val, d'avoir été là pendant toutes ces années de médecine dans la joie, la décadence, la fête, les doutes, le travail, les vacances, les jeux de société, les discussions passionnantes et riches sur la vie en général et notre avenir. 11 ans que l'on est tous ensemble : Paris puis Marseille pour les meilleurs d'entre nous, à se tirer vers le haut (OU PAS), j'espère qu'il y aura encore plusieurs décennies à vos côtés. Longue vie au GROUPE.

A Chloé, présente dans ma scolarité depuis 2006 pour m'avoir repêchée en 3^{ème} et à qui je n'exprimerai jamais assez ma gratitude et pour avoir été un pilier (de bar) du brevet à la thèse de médecine sans aucune faille.

A Léa pour TOUT. WELLL HELLLLLOOOOO

A PaoooooAAAANN pour être devenue une véritable amie après le MITEUX et pour être là en toute situation, toujours dispo pour boire un coup.

A la K102, Simon, Raph, Tich, Chloé, Alej, Patin pour ces années de folie et pour s'être en partie retrouvés à Marseille pour l'internat.

A Chloé, Maxime, Fanny, Arthur, Raph, Kenny, Paul, ces fanfarons et satellites, pour ce CHARMANT parcours de Paris à Marseille, de la D1 à la thèse, du Noich au Shabu-shabu, des pétages de futs aux pots de thèses, du Fotal au Bertom.

Aux Zinzins de la mer, Mumu, Claire, Sush, Estelle, Gio et Henri, pour cette année passée dans cette maison à la pointe rouge avec piscine-vue mer-jacuzzi-230m2-mille terrasses, où on se croyait dans Greg Le Millionnaire.. D'ailleurs, merci à Greg aussi d'avoir habité chez nous quasi tous les weekend quand on avait cette maison, on t'a plus beaucoup vu ensuite..

A mes amis de StanislaAs, Sainte Maison, Pauline, Constance, Marie, Philo, Louise, Edouard, Sixte, Germain, Adèle, (et Coco !) que la vie aurait été morne et terne sans vous. Français sans peur, chrétiens sans reproche.

A tous ces Dijonnais rencontrés ces dernières années Benj Thom, Quentin, Renaud, Sush, Greg, Gui, Marie, Laure, Paul, Bi, PC, Chloé, Pop, Théo, Aude, La Coud, Lucas, Alizée, Jean Ba, une belle bande de déglingos comme on en raffole.

A Henri. BEUAAAAAA. Quelle aubaine ce fameux gala de charité à Avignon en décembre 2015 qui nous a permis de former cette équipe soudée tant sur le pan personnel que professionnel. Longue vie aux Pignotos.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	2
Résumé.....	3
Introduction.....	4
Bon usage des inhibiteurs directs du facteur Xa : que retenir.....	7
Matériels et méthodes.....	19
Résultats.....	23
Discussion.....	34
Conclusion.....	42
Annexes.....	43
Références.....	47

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ALAT : Alanine AminoTransférase

AOD : Anticoagulant oral direct

ASAT : Aspartate AminoTransférase

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamine K

CRP : Protéine C Réactive

DM : Données Manquantes

EP : Embolie Pulmonaire

FA : Fibrillation Atriale

FXa : Facteur de la coagulation X activé

GGT : Gamma-GlutamylTranspeptidase

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalised Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

ISRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine

ISRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

KS : Kolmogorov-Smirnov

MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse

PgP : P-glycoprotéine

TCA : Temps de Céphaline Activée

TP : Temps de Prothrombine

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

RESUME

Introduction : Les anticoagulants oraux directs ont des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique prévisibles et ne requièrent pas de surveillance biologique, ce qui rend l'appréciation de leur efficacité et du risque hémorragique difficile, surtout chez les patients âgés. Les objectifs de ce travail étaient de rechercher les facteurs associés à une mesure de l'activité anti-Xa élevée et de comparer les caractéristiques des patients ayant présenté une hémorragie grave versus non grave chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par anticoagulants inhibiteurs du facteur Xa.

Matériel et méthode : Nous avons mené une étude descriptive rétrospective sur les données de patients âgés de 75 ans et plus, traités par rivaroxaban ou apixaban, hospitalisés en gériatrie ou en médecine interne de juillet 2019 à juin 2020. Tous les patients avaient bénéficié d'au moins un dosage spécifique de l'activité anti-Xa. Les facteurs associés à une augmentation de l'activité anti-Xa et notamment une corrélation avec l'albuminémie, étaient recherchés. Nous avons parallèlement analysé les cas d'accident hémorragique déclarés à la base nationale de pharmacovigilance entre le 1er janvier 2014 et le 26 janvier 2020 afin d'étudier les caractéristiques des patients ayant présenté une hémorragie grave.

Résultats : Parmi les 74 patients inclus, 25 étaient hypoalbuminémiques. Il n'existait pas de corrélation statistique entre l'activité anti-Xa et l'albuminémie. Les facteurs significativement associés à une activité anti-Xa élevée étaient une insuffisance rénale chronique ($p=0.026$), une augmentation de la créatinine ($p=0.030$) et de l'urée ($p=0,027$), un score CHA₂DS₂VASc plus élevé ($p=0.048$), une cholestase (élévation des phosphatases alcalines $p=0,014$ et des gamma-GT $p=0,039$), un syndrome inflammatoire plus important (CRP $p=0.028$ et fibrinogène $p=0.032$), un TP plus bas ($p<0,001$) et un rapport TCK plasma/témoin plus élevé ($p=0,004$). Tous les patients sous apixaban avec une activité anti-Xa élevée avaient déjà une posologie minimale. Concernant l'analyse de la base nationale de pharmacovigilance, les patients avec hémorragie grave étaient significativement plus souvent traités par apixaban ($p=0,009$) que ceux avec une hémorragie non grave.

Conclusion : Notre étude n'a pas montré de lien entre l'hypoalbuminémie et une activité anti-Xa élevée. En revanche, un syndrome inflammatoire et l'insuffisance rénale ressortent comme les principaux facteurs associés à une concentration plasmatique élevée en rivaroxaban et apixaban, même lorsqu'ils sont utilisés aux doses adaptées recommandées. Elle suggère par ailleurs qu'une révision à la baisse de la posologie pourrait peut-être améliorer la sécurité de l'anticoagulation chez ces patients sans en modifier l'efficacité.

Mots clés : anticoagulants oraux directs, sujets âgés, activité anti-Xa, albuminémie, pharmacovigilance

Introduction

Jusqu'en 2008, les antivitamines K (AVK) étaient la seule classe d'anticoagulants oraux disponible sur le marché. La prise de warfarine, acénocoumarol et fluindione, dont l'efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire n'est plus à prouver, exige cependant une surveillance biologique et le respect de certaines précautions alimentaires et thérapeutiques sous peine de sous ou surdosages. L'arrivée sur le marché des anticoagulants oraux directs (AOD) marque un tournant dans l'anticoagulation par voie orale. Avec leurs indications dans la fibrillation atriale (FA) non valvulaire et la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), ils s'imposent comme des concurrents directs aux AVK (Annexe 1). A ce jour, 3 molécules sont commercialisées en France, le dabigatran, inhibiteur direct de la thrombine ou anti-II activé (PRADAXA®) ainsi que le rivaroxaban (XARELTO®) et l'apixaban (ELIQUIS®), inhibiteurs directs du facteur X activé.^{1,2}

Les sujets âgés présentent un risque thrombotique artériel et veineux accru. En effet, la prévalence de la FA est d'environ 10% chez les plus de 75 ans³, avec une augmentation du risque d'accident cardio-embolique avec l'âge : 2% chez les patients de moins de 70 ans, 24% chez les patients de 80 à 89 ans et 35% pour les plus de 90 ans.⁴⁻⁶ De même, l'incidence de la MTEV augmente avec l'âge : 1/1000 pour un premier épisode chez les moins de 50 ans et 6/1000 chez les plus de 80 ans.⁷ Ils représentent ainsi une part importante de la population traitée par AVK ou AOD.⁸ D'après les données de Consommation Inter-Régimes (base de données de remboursements de soins d'environ 93% de la population française), toutes indications confondues, fin 2016, 1 487 684 patients recevaient un anticoagulant oral. L'âge moyen était de 72,5 ans, avec une proportion de patients de plus de 80 ans supérieure à 30%.

La répartition était la suivante : 928 772 patients sous AVK et 569 004 patients sous AOD avec une majorité (52 %) de patients traités par rivaroxaban, 32% par apixaban et 16% par dabigatran.²

Présentées comme des molécules aux profils pharmacocinétique et pharmacodynamique prévisibles, à large marge thérapeutique, ne nécessitant pas de surveillance biologique, les AOD sont apparus moins contraignants que les AVK. Cependant, ces « avantages » rendent l'appréciation de leur efficacité et du risque hémorragique difficile.^{1,9} A cela s'ajoute, un risque potentiel d'utilisation inappropriée de ces médicaments en raison des recommandations posologiques différentes selon l'AOD, selon l'indication et les facteurs de risque hémorragique à prendre en compte (âge, fonction rénale, insuffisance hépatique, poids) et l'absence de recommandations validées concernant la mesure et l'interprétation de l'activité anticoagulante des AOD dans certaines situations à risque de sous et surdosage.^{2,10-13}

Le risque hémorragique est lié de façon indépendante à l'âge mais est aussi associé à plusieurs facteurs de risque plus souvent retrouvés chez les sujets âgés.¹⁴ Chez les personnes âgées de plus de 75 ans présentant davantage de comorbidités, d'interactions médicamenteuses possibles, une dégradation de la fonction rénale plus fréquente mais aussi souvent un indice de masse corporelle plus faible, une augmentation de la masse grasseuse au détriment de la masse musculaire et une hypoalbuminémie, on peut craindre qu'une plus grande variabilité de la dose circulante des AOD puisse déséquilibrer la balance risque-bénéfice de l'anticoagulation. Il est donc nécessaire chez le patient âgé, d'évaluer individuellement le rapport bénéfice-risque de l'anticoagulation, sachant que les patients à risque hémorragique sont souvent aussi ceux qui tirent le maximum de bénéfice d'une anticoagulation.⁸

Sur le plan pharmacologique, seule la forme libre du médicament est active et l'albumine représente la protéine fixatrice la plus répandue dans le plasma. Des modifications de l'équilibre forme liée/forme libre des médicaments dans le plasma peuvent ainsi être dues à une baisse des concentrations plasmatiques en protéines de transport (hypoalbuminémie en rapport avec une insuffisance hépatique et/ou rénale, un sepsis, un état de dénutrition), des modifications des propriétés de transport de l'albumine (insuffisance hépatique, insuffisance rénale) et des interactions, par compétition sur les sites de liaison, d'origine endogène (insuffisance rénale) ou exogène (médicaments). Par conséquent, nous nous sommes demandé s'il y avait une corrélation entre l'albuminémie et l'activité anti-Xa mesurée pour les deux inhibiteurs directs du facteur Xa, le rivaroxaban et l'apixaban chez la personne âgée hospitalisée en médecine post-urgences afin d'adapter leur posologie si nécessaire pour optimiser leur sécurité d'emploi. Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'identifier les autres facteurs associés à une mesure de l'activité anti-Xa élevée et de décrire les caractéristiques des patients âgés ayant présenté un événement hémorragique grave sous AOD en analysant les données de la base nationale de pharmacovigilance.

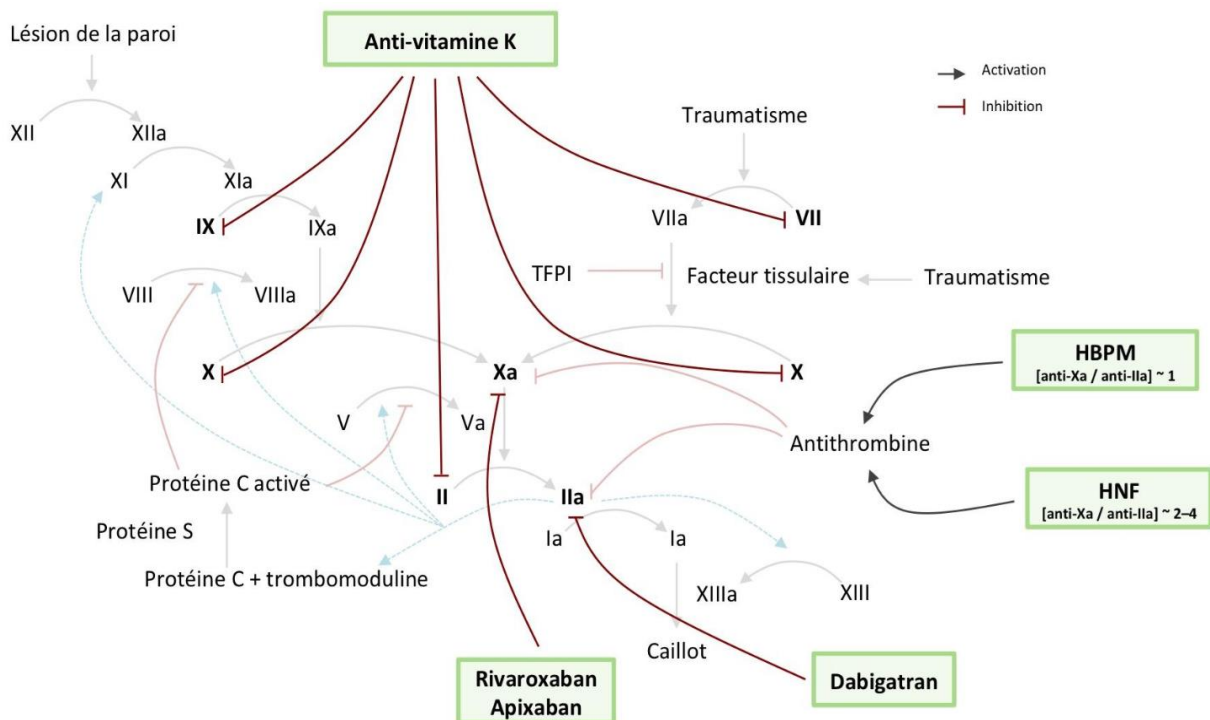
Après un rappel des informations à connaître pour le bon usage de ces molécules, nous présenterons les modalités et résultats de nos analyses.

Bon usage des inhibiteurs directs du facteur Xa : que retenir

Mécanisme d'action

Le rivaroxaban et l'apixaban inhibent directement, réversiblement et spécifiquement le facteur de la coagulation X activé (FXa) permettant une interruption des voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de la coagulation sanguine, empêchant ainsi la formation de fibrine et d'un thrombus (Figure 1).

Figure 1 : Mécanisme d'action des différentes classes d'anticoagulants¹



La prise de rivaroxaban et d'apixaban interfère donc avec les tests d'hémostase classiques (Tableau 1).

Tableau 1 : Effets sur les tests usuels de la coagulation¹⁵

	Rivaroxaban	Apixaban
TP	Abaissé + à +++ (selon réactifs)	Non abaissé à abaissé + (selon réactifs)
TCA	Prolongé + (selon réactifs)	Prolongé + (selon réactifs)
Facteurs de coagulation (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII)	Diminution limitée (selon réactifs)	Diminution limitée (selon réactifs)
Fibrinogène	Non modifié	Non modifié
D-dimères	Non modifiés	Non modifiés
Temps de thrombine	Non modifié	Non modifié
Anticoagulant lupique	Faux positifs	Faux positifs

Indications et posologies

Aux dosages disponibles en France, le rivaroxaban et l'apixaban ont tous deux une autorisation de mise sur le marché pour les indications thérapeutiques suivantes :^{12,13}

- Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
- Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II)

- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte

Les dosages en fonction de l'indication et les adaptations recommandées sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des inhibiteurs directs du facteur Xa

Indications/ AOD	Rivaroxaban	Apixaban
Prévention primaire des TVP après chirurgie orthopédique de hanche/genou	10 mg : 1 fois/jour hanche : 5 semaines genou : 2 semaines Pas d'adaptation posologique	2,5 mg : 2 fois/jour hanche : 32-38 jours genou : 10-14 jours Pas d'adaptation posologique
Traitement de la TVP ou EP Prévention secondaire de la MTEV	15 mg : 2 fois/jour pendant 21 jours puis 20 mg 1 fois/jour si clairance de la créatinine 15-49 mL/min : 15 mg 1 fois/jour	10 mg 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois puis 2,5 mg 2 fois/jour en prévention des récives Pas d'adaptation en cas d'insuffisance rénale
Prévention des AVC et embolies dans l'ACFA non valvulaire	20 mg : 1 fois/jour si clairance de la créatinine 15-49 mL/min : 15 mg 1 fois/jour	5 mg : 2 fois/jour 2,5 mg 2 fois/jour si - clairance de la créatinine 15-29 mL/min - ou si 2 critères : âge ≥ à 80 ans, poids ≤ à 60kg, créatinine ≥ à 133µmol/L

Principales caractéristiques pharmacocinétiques ^{16 17}

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban et de l’apixaban

	Rivaroxaban	Apixaban
Cible	Facteur X activé	Facteur X activé
Biodisponibilité	10mg : 80 à 100% 15-20mg : 66% à jeun, 100% si prise alimentaire	50%
	La prise concomitante d'IPP ou antiacides n'influe pas sur la biodisponibilité ^{18 19}	
Durée avant pic plasmatique (heures)	Deux à quatre heures	Trois à quatre heures
Distribution : fixation protéique	92-95%	87%
Volume de distribution (L)	50	23
Métabolisme	CYP3A4 Substrat de la P-gp	CYP3A4/5 Substrat de la P-gp
Principales interactions médicamenteuses	<p style="text-align: center;">Inhibiteurs CYP3A4 (imidazolés, macrolides, inhibiteurs de protéase) Inducteurs CYP3A4 (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) Inhibiteurs P-gp (verapamil, amiodarone) Inducteurs P-gp (rifampicine)</p>	
Élimination	Rénale : 66% dont 33% sous forme inchangée Hépatique : 33%	Rénale : 25% Hépatique : 75 %
Demi-vie	5 à 9 heures : sujet jeune 11 à 13 heures : sujet âgé	8 à 15 heures
Principaux facteurs d’augmentation de l’ASC	Insuffisance rénale Âge Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale Âge Poids extrêmes

- ❖ Une altération de la fonction rénale augmente leur taux plasmatique et le risque hémorragique. La fonction rénale doit être systématiquement évaluée, par le calcul de la clairance de la créatinine selon la méthode de Cockcroft-Gault, avant la mise en route du traitement puis régulièrement surveillée.

Insuffisance rénale chronique modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 59 mL/min) :

Les AOD en comparaison avec la warfarine ont montré une efficacité et une sécurité satisfaisantes ^{20, 21, 22}. Par ailleurs, l'analyse des données de l'essai ARISTOLE suggérait que le bénéfice sur le risque hémorragique de l'apixaban par rapport à la warfarine était significativement plus important chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique modérée tout en ayant un effet bénéfique maintenu sur la réduction des AVC ^{23, 24}.

Insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 29 mL/min) :

Le rivaroxaban et l'apixaban à doses réduites sont validés en Europe pour leur utilisation chez ces patients. L'apixaban est à privilégier car il a l'élimination rénale la plus faible, à dose réduite de 50% soit 2,5 mg deux fois par jour. Le rivaroxaban doit quant à lui être réduit à 15 mg une fois par jour.^{10,25}

Insuffisance rénale terminale (clairance inférieure à 15 mL/min et patients dialysés)

L'utilisation des AOD n'est pas recommandée chez ces patients. Il a été montré avec le rivaroxaban une augmentation de l'incidence des hospitalisations et des décès dus à des saignements par rapport aux AVK ²⁶. Aux Etats-Unis (mais non en Europe) l'apixaban 5 mg x 2/jour est approuvé chez les patients dialysés avec néanmoins des taux plasmatiques supra thérapeutiques ²⁷.

- ❖ Il n'est pas recommandé d'utiliser les AOD chez les patients présentant une cirrhose Child Pugh C. L'apixaban peut être utilisé avec précaution chez les patients présentant une cirrhose Child Pugh B contrairement au rivaroxaban ^{28, 29, 30}.
- ❖ Les AOD ne sont pas recommandés en association avec les inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 (imidazolés, macrolides, inhibiteurs de protéase) et de la P-glycoprotéine (PgP) (vérapamil, amiodarone) en raison d'une augmentation des taux plasmatiques des AOD. De même, il est déconseillé de les associer aux inducteurs de la P-gp (rifampicine) et du CYP3A4 (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) en raison d'une diminution de leur taux plasmatiques ¹⁷.

Logiquement, l'utilisation concomitante d'un anti-agrégant plaquettaire augmente le risque hémorragique. Des précautions doivent également être prises en cas de traitement simultané par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou un anti-inflammatoire non stéroïdien y compris l'acide acétylsalicylique.

- ❖ En comparaison aux concentrations d'apixaban observées chez les sujets pesant entre 65 et 85 kg, une augmentation des concentrations d'environ 30% a été observée chez les patients ayant un poids inférieur à 60 kg. ^{31, 32} Cette constatation a amené à une diminution de dose recommandée à 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FA non valvulaire et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge \geq 80 ans, poids corporel \leq 60 kg, ou créatinine sérique \geq 1,5 mg/dL (133 micromoles/L). Pour le rivaroxaban, les concentrations plasmatiques sont peu influencées par le poids. Une

augmentation de 24% de la Cmax et de 14% de l'ASC a été observée chez les patients de moins de 50 kg et une augmentation de 4% de la Cmax et de 12% de l'ASC a été rapportée chez les patients de plus de 120 kg.³¹ Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

- ❖ Les patients âgés (> 75ans) traités par rivaroxaban et apixaban présentent des concentrations plasmatiques augmentées d'environ 30 à 50% par rapport à des sujets plus jeunes. Si aucune adaptation de posologie n'est requise avec le rivaroxaban en fonction de l'âge du patient, une adaptation doit être envisagée chez les patients traités par apixaban pour une FA et présentant d'autres facteurs de risque comme mentionnés ci-dessus.

- ❖ Concernant le sexe, l'exposition à l'apixaban est supérieure d'environ 15% chez les femmes par rapport aux hommes mais aucune adaptation posologique n'est recommandée.^{33,34} Pour le rivaroxaban, il n'a pas été observé de différence cliniquement pertinente selon le sexe.

Mesure de l'activité anti-Xa

Les méthodes de référence pour la mesure de la concentration plasmatique d'un AOD sont des techniques séparatives (HPLC couplée à la spectrométrie de masse) ³⁵. Cependant, les limites de la méthode sont liées à l'instrumentation et à l'expertise du laboratoire. La mesure de l'activité anti-Xa à l'aide de calibrateurs adaptés au rivaroxaban et à l'apixaban est aujourd'hui la technique utilisée en routine avec une bonne corrélation par rapport à la technique de référence ¹⁰. À l'aide de kits de calibration et de contrôles propres à chaque médicament, les résultats sont exprimés en unités pondérales (ng/mL).

Contrairement aux traitements par AVK qui requièrent un suivi biologique très rigoureux par l'International Normalized Ratio (INR), il n'est pas nécessaire de surveiller biologiquement un traitement par apixaban ou rivaroxaban. Cette absence de surveillance biologique caractérise l'ensemble des AOD et ce, quelle qu'en soit l'indication et, par conséquent, la posologie prescrite. En effet, aucun des essais cliniques ayant évalué ces médicaments n'a prévu d'adaptation de la posologie en fonction d'un résultat biologique. A fortiori, ces études ne définissent pas de zone thérapeutique, ni de seuil hémorragique à ne pas dépasser. Ni la dose ni l'intervalle entre les doses ne sont déterminés par la mesure de l'activité anti-Xa dans la pratique courante ¹¹. Bien que les profils pharmacologiques des AOD soient relativement prédictifs, il existe une variabilité de concentration non négligeable avec tous les AOD. Cette variabilité explique pourquoi une concentration donnée ne peut être corrélée à un taux d'évènements hémorragiques ou thrombotiques et de fait, justifie l'absence d'intérêt des dosages des ADO pour monitorer ces traitements. Cependant, la mesure de la concentration permet une estimation du risque hémorragique lié à l'AOD car plus la concentration plasmatique est élevée, plus le risque hémorragique augmente. Malheureusement, des données sur la corrélation entre concentrations plasmatiques et résultats cliniques n'ont été publiées jusqu'à présent que pour le dabigatran.³⁶ Les intervalles de concentrations plasmatiques attendues résiduelles et au pic ont été rapportés par l'European Society of Cardiology en 2018 et dans le résumé des caractéristiques des produits (Tableau 4).^{10,13,37}

Tableau 4 : Concentrations plasmatiques résiduelles et au pic attendues selon l'indication et la posologie d'anticoagulant inhibiteur du facteur Xa.

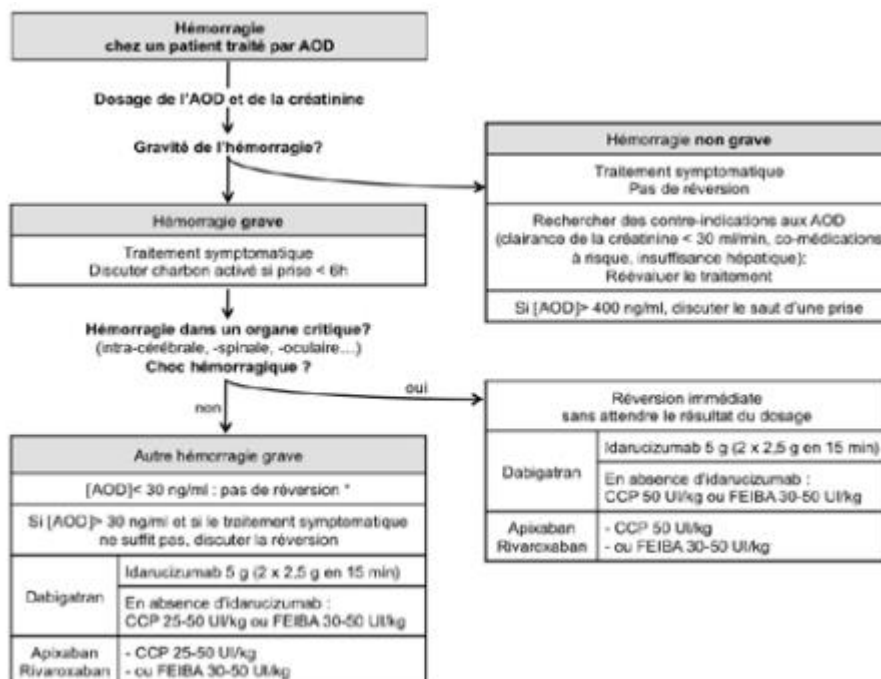
Anticoagulant	Indications	Posologies	Concentrations plasmatiques résiduelles attendues	Concentrations plasmatiques au pic attendues
Rivaroxaban Médianes prédites (10e et 90e percentiles)	<i>Syndrome coronarien aigu</i>	2,5 mg x 2 /jour	9 (4-18)	47 (13-123)
	<i>Prévention MTEV</i>	10 mg x 1 /jour	14 (4-51)	101 (7-273)
	<i>Traitement MTEV</i>	20 mg x 1 /jour	32 (6-239)	215 (22-535)
	<i>ACFA</i>	15 mg x 1 /jour 20 mg x 1 /jour	57 (18-136) 44 (12-137)	229 (178-313) 249 (184-343)
Apixaban Médianes prédites (5e et 95e percentiles)	<i>Prévention MTEV</i>	2,5 mg x 2 /jour	51 (23-109)	77 (41-146)
	<i>Traitement MTEV</i>	2,5 mg x 2 /jour	32 (11-90)	67 (30-153)
		5 mg x 2 /jour	63 (22-177)	132 (59-302)
		10 mg x 2 /jour	120 (41-335)	251 (111-572)
<i>ACFA</i>	2,5 mg x 2 /jour 5 mg x 2 /jour	79 (34-162) 103 (41-230)	123 (69-221) 171 (91-321)	

Quand est-il utile de déterminer la concentration des anticoagulants directs oraux ?

La facilité d'utilisation des AOD ne doit pas faire oublier pour autant que ce sont des anticoagulants avec un risque hémorragique proportionnel à l'intensité de l'hypocoagulabilité. La concentration de ces molécules reflète le degré d'hypocoagulabilité induit par ces traitements. Ainsi dans certaines situations cliniques, la mesure de la concentration du médicament a tout son intérêt. Il s'agit, par exemple, d'imputer ou non l'AOD dans la survenue d'une hémorragie. En effet, 20 à 25 % des patients ont des concentrations basses au moment de l'accident hémorragique et ne nécessitent donc pas de réversion.³⁸ Seule la mesure du niveau d'anticoagulation permet de sélectionner les patients susceptibles de tirer un bénéfice de la réversion de l'anticoagulation. En cas d'hémorragie grave, le dosage de l'AOD permet de trier les patients en deux groupes : ceux effectivement anticoagulés qui peuvent espérer un bénéfice de la réversion, et ceux pour qui la réversion n'a pas d'intérêt parce que la concentration en AOD est inférieure au seuil de sécurité

hémostatique, évalué à 30 ng/mL pour le rivaroxaban et par extrapolation, bien que les données fournies par le laboratoire soient moins nombreuses, pour l'apixaban. En cas d'usage des antidotes, le dosage de l'AOD permet d'évaluer l'efficacité biologique de la réversion en vérifiant que la concentration diminue. En attendant l'actualisation des recommandations des sociétés savantes, une stratégie de prise en charge des hémorragies survenant chez les patients traités par AOD peut être proposée à partir des propositions du GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire) pour la gestion des AOD³⁹, du SCAISTH (Subcommittee on Control of Anticoagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis)^{40,41} et des données sur les antidotes (Figure 2). Elle intègre le dosage systématique de la concentration en AOD.

Figure 2 : Algorithme de prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD⁴²



Le dosage des AOD a également un intérêt devant un événement thrombotique, est-il la conséquence d'un défaut d'observance ou d'une concentration très faible de médicament ?

La mesure de la concentration du médicament est aussi utile avant tout acte invasif ou chirurgie urgente.³⁹ Si l'état du patient ne permet pas de reporter l'intervention, la connaissance de la concentration du médicament permet d'anticiper les difficultés d'hémostase peropératoires, d'adapter les techniques et la surveillance, et de s'assurer de la disponibilité de médicaments procoagulants (Figure 3). Si l'acte peut être reporté, la répétition des mesures permet d'évaluer la cinétique d'élimination de l'AOD. En fonction de celle-ci, l'acte sera programmé après le délai minimum requis pour réduire le risque de saignement, idéalement lorsque le seuil de sécurité sera atteint < 30 ng/mL (Figure 4).

Figure 3 : Prise en charge d'un patient traité par AOD pour une chirurgie semi-urgente à risque hémorragique⁴³

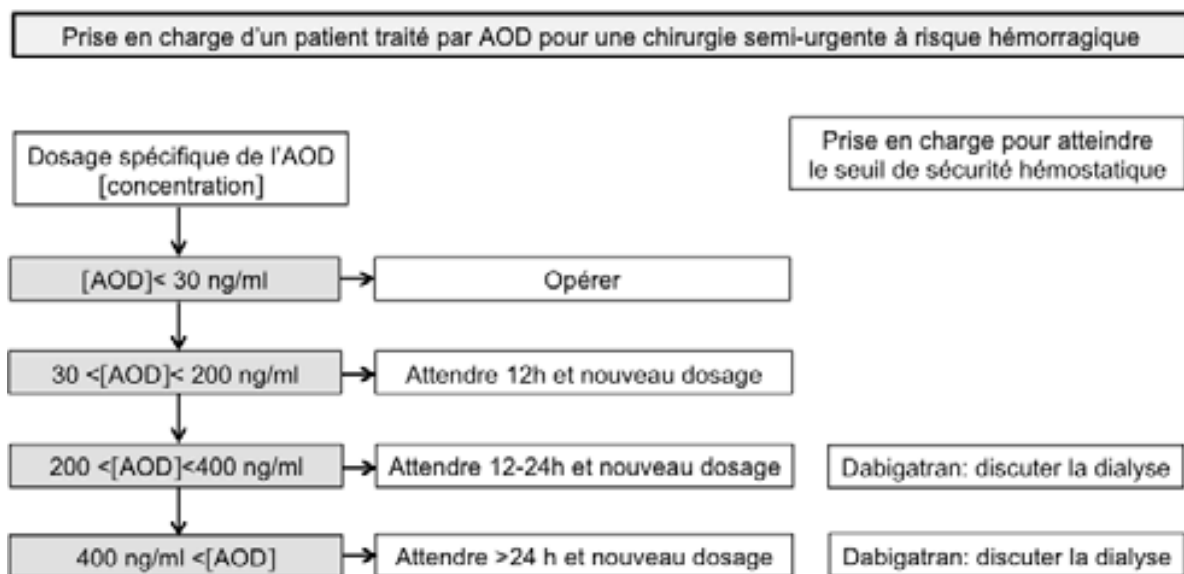
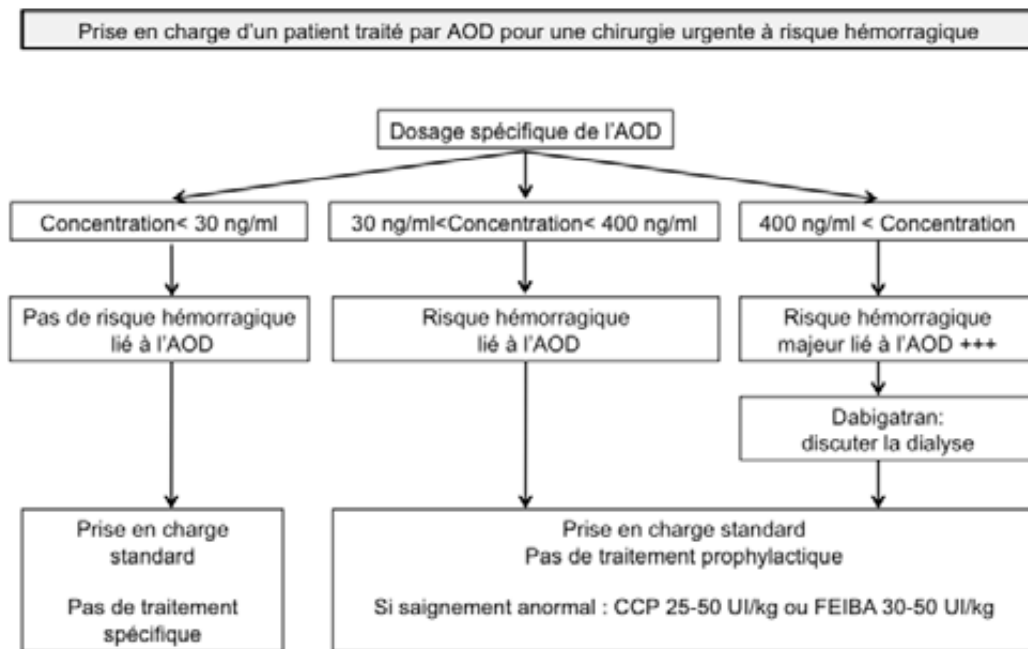


Figure 4 : Prise en charge d'un patient traité par AOD pour une chirurgie urgente à risque hémorragique⁴³



Dans d'autres situations, la mesure de la concentration de l'AOD est aussi utile :

- Avant l'instauration d'un traitement fibrinolytique pour AVC ischémique³⁷
- En cas de relais avec un autre anticoagulant
- Chez les patients avec un risque hémorragique élevé
- Pour contrôler l'observance des patients
- Chez les patients présentant des facteurs de risque de surdosage

En effet, chez les patients âgés fragiles dont les caractéristiques cliniques sont éloignées de celles des patients inclus dans les essais thérapeutiques, qui cumulent plusieurs facteurs faisant douter que les doses recommandées des AOD soient adaptées (polypathologie, polymédication, faible poids, augmentation de la masse grasseuse au détriment de la masse musculaire, diminution de l'eau corporelle, insuffisance rénale et hypoalbuminémie du fait d'une dénutrition +/- favorisée par une diminution de la fonction rénale et de la capacité de

synthèse du foie), une adaptation individualisée de la dose à l'aide d'une ou deux mesures de l'activité anti-Xa après une dose initiale d'épreuve pourrait permettre de s'assurer qu'il n'existe pas de surdosage ou de faire discuter la posologie voire le choix d'un AOD.

MATERIELS ET METHODES

Etude de la corrélation entre l'albuminémie et l'activité anti-Xa et des facteurs associés à une mesure de l'activité anti-Xa élevée

Nous avons mené une étude observationnelle à partir des données de patients de 75 ans et plus, traités par rivaroxaban ou apixaban, hospitalisés dans les différents services du Pr P. VILLANI (court séjour gériatrique, unité de médecine post-urgences, soins de suite et de réadaptation et hôpital de jour gériatrique) ainsi qu'en médecine interne dans le service du Pr G. KAPLANSKI, de juillet 2019 à juin 2020 et ayant bénéficié d'au moins un dosage spécifique de l'activité anti-Xa (au moins 48 heures après l'admission pour les patients hospitalisés).

L'étude a été enregistrée sur le portail d'accès aux données de santé de l'AP-HM et réalisée selon la méthodologie de référence MR-004 approuvée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Conformément à la législation française, l'approbation

d'un comité de protection des personnes (CPP) n'était pas nécessaire s'agissant d'une étude rétrospective non interventionnelle basée sur la réutilisation de données existantes avec changement de finalité.

Les données recueillies pour chaque patient étaient :

1/ Les données démographiques (âge, sexe), la date d'entrée en hospitalisation et le motif d'hospitalisation

2/ Les données médicales et médicamenteuses avec :

- Les antécédents cardio-vasculaires et hémorragiques
- Le poids et la taille avec le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC). Les patients cachectiques ou avec un IMC inférieur à 21 kg/m² étaient considérés comme dénutris. Le surpoids et l'obésité étaient retenus s'il en était fait mention dans le dossier médical ou si respectivement l'IMC était compris entre 25 et 29,9 kg/m² et ≥ 30 kg/m²
- Les comorbidités notamment diabète, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique et éthyliste chronique
- Les scores CHA₂DS₂-VAsc et HAS-BLED calculés pour apprécier le risque thrombo-embolique et hémorragique
- L'AOD reçu, le dosage, la posologie et l'indication du traitement
- Les autres traitements pris par le patient pouvant interférer avec l'AOD étaient également notés (antiagrégant plaquettaire, anti inflammatoire non stéroïdiens

(AINS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNa), amiodarone, vérapamil, macrolides, imidazolés, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)

3/ Les données biologiques :

Concernant les mesures de l'activité anti-Xa, seuls les dosages réalisés au moins 48h après le début d'hospitalisation (afin d'être sûr de l'observance), dans les deux heures précédant la prise habituelle du médicament ont été pris en compte. Pour un patient donné, si plusieurs mesures avaient été faites au cours du séjour, les différents résultats étaient retenus. Les données biologiques mesurées de façon concomitante étaient recueillies : hémoglobine, plaquettes, temps de prothrombine (TP), rapport TCK patient/témoin, fibrinogène, créatinine, clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault, urée, protides, albumine, CRP, ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine totale.

Les données cliniques et biologiques relatives à chaque patient ont été recueillies à partir du Dossier Patient Informatisé.

Dosage du rivaroxaban et de l'apixaban

Tous les échantillons sanguins étaient prélevés par ponction veineuse dans un tube bleu citraté. Les concentrations de rivaroxaban et d'apixaban ont été quantifiées à l'aide de tests chromogéniques mesurant l'activité anti-facteur X activé (anti-Xa spécifique de ces molécules). Tous les dosages ont été réalisés sur automate STA-R Evolution (Diagnostica Stago, Asnières, France) à l'aide du réactif Biophen Heparin (LRT) (Hyphen Biomed, Neuville sur Oise, France). Ces tests fonctionnent de manière analogue aux tests destinés au dosage des héparines et du fondaparinux. Le résultat est exprimé en ng/mL et correspond à la

concentration plasmatique de rivaroxaban ou d'apixaban de l'échantillon. Le coefficient de variation de la méthode est de 5%. L'activité anti-Xa était considérée comme élevée lorsqu'elle était supérieure à 137 ng/mL pour le rivaroxaban à la posologie de 20 mg/jour, à 136 ng/mL pour la posologie à 15 mg/jour, à 230 ng/ml pour l'apixaban à la posologie de 5 mg x 2/jour et 162 ng/mL à la posologie de 2,5 mg x 2/jour dans la FA, selon les intervalles de concentrations plasmatiques résiduelles observés et rapportés par l'European Society of Cardiology, le résumé des caractéristiques des produits et d'autres études.^{10,13,37} Les valeurs hautes des intervalles ont également été retenues pour définir une activité anti-Xa élevée pour les autres indications (Tableau 4).

Revue de la base nationale de pharmacovigilance

Nous avons parallèlement analysé les cas d'accident hémorragique déclarés à la base nationale de pharmacovigilance entre le 1^{er} janvier 2014 et le 26 janvier 2020 chez des patients de 75 ans et plus, traités par rivaroxaban ou apixaban afin d'étudier les caractéristiques des patients ayant présenté une hémorragie grave par rapport aux patients avec une hémorragie non grave. L'évènement hémorragique était considéré comme grave lorsqu'il avait entraîné une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, la mise en jeu du pronostic vital, une guérison avec séquelle ou un décès. Parmi les données facilement disponibles, nous avons recueilli le sexe, le poids, la taille, l'AOD impliqué, l'indication de l'anticoagulation, le type d'hémorragie et l'association à un traitement antiagrégant plaquettaire.

Analyses statistiques

Une description de l'échantillon d'étude a été réalisée. Les variables continues étaient exprimées sous forme de moyennes accompagnées de leur écart-type et/ou des extrêmes et les variables qualitatives présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. Une analyse de corrélation a été réalisée entre les valeurs de l'albuminémie et les mesures de l'activité anti-Xa. Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour mesurer la relation entre les 2 variables continues. Les paramètres qualitatifs étaient comparés à l'aide des tests de Chi² ou Exact Fisher et les paramètres quantitatifs à l'aide du test de Welch et du test non paramétrique de Kolmogorov-Smirnov. Les données étaient traitées de façon anonyme. L'analyse statistique était réalisée en Python 3.7.3 avec la version 1.2.1 de la librairie scipy. Le seuil de significativité était fixé à 5%.

RESULTATS

Caractéristiques de la population étudiée

Au total 74 patients âgés de 75 ans et plus ont été inclus. Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 5.

Les patients étaient en majorité des femmes (64,9%) avec un âge moyen de 86 ans \pm 6,1. Le poids moyen était de 65,1 kg (37-115 kg) et 10 patients (17.9%) avaient un IMC inférieur à 21.

Vingt et un patients (28,4%) présentaient une insuffisance rénale chronique. Les scores de CHA₂DS₂VASc et HASBLED moyens étaient respectivement de $4,8 \pm 1,4$ et $2,3 \pm 0,8$.

Vingt et un patients (28,4%) étaient traités par rivaroxaban et 53 patients (71,6%) par apixaban pour une FA pour la majorité d'entre eux (70 soit 94,6%), une EP pour 3 patients (4,1%) et en prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse pour 1 patient (1,3%). La majorité des patients sous rivaroxaban (61,9%) prenait une dose non ajustée alors que 66% des patients sous apixaban recevaient une dose réduite. Concernant les médicaments associés, 17 patients étaient traités par amiodarone, 16 par ISRS, 6 par antiagrégant plaquettaire, 1 patient prenait du vérapamil, 1 de la phénytoïne et 1 était sous macrolides.

L'albuminémie moyenne était de $36,6 \text{ g/L} \pm 4,4$ avec 25 patients présentant une hypoalbuminémie (inférieure à 35 g/L). Seize patients (21,6%) avaient une activité anti-Xa augmentée.

Deux patients (2,7%) étaient hospitalisés pour saignement, l'un pour épistaxis et l'autre pour hématurie. Les deux patients étaient sous apixaban (2,5 mg x 2/jour). Le patient avec l'épistaxis avait pour seul facteur de risque une insuffisance rénale chronique sévère. L'activité anti-Xa mesurée était dans les valeurs attendues. En ce qui concerne le patient avec l'hématurie, il cumulait plusieurs facteurs de risque à savoir un âge supérieur à 80 ans, un poids de 38 kg, une clairance de la créatinine évaluée à 24 mL/min ainsi qu'une hypoalbuminémie. L'activité anti-Xa résiduelle était élevée dans son cas.

Un seul patient a présenté un évènement hémorragique non grave pendant l'hospitalisation (saignement au niveau de la loge de pace-maker). Il était traité par apixaban à dose minimale justifiée du fait d'une insuffisance rénale et de son âge. L'activité anti-Xa était élevée.

Tableau 5 : Caractéristiques des 74 patients étudiés

Caractéristiques	Patients (n=74)
Âge ^a (années)	86 [75- 98] +/-6,1
Sexe H/F ^b	26 (35,1 %) /48 (64,9 %)
Poids ^a (kg) (DM : 17)	65,1 [37-115] +/-14
IMC ^a (kg/m ²) (DM: 18)	24,5 [15,6-44,9] +/-4,7
Hospitalisation pour saignement ^b	2 (2,7 %)
Sepsis ^b	7 (9,5 %)
IRC ^b	21 (28,4 %)
Néoplasie ^b	9 (12,2 %)
CHA ₂ DS ₂ VASc ^a	4,8 [2-7] +/-1,4
HASBLED ^a	2,3 [1-4] +/-0,8
Indications ^b	
Embolie pulmonaire	3 (4,1 %)
ACFA	70 (94,6 %)
Prévention secondaire MTEV	1 (1,3 %)
RIVAROXABAN ^b	21 (28,4 %)
Posologies :	
15 mg/jour	8 (38,1 %)
20 mg/jour	13(61,9 %)
APIXABAN ^b	53 (71,6 %)
Posologies :	
2,5 mg x 2/jour	35 (66 %)
5 mg x 2/jour	18 (34 %)
Antiagrégant plaquettaire ^b	6 (8,1 %)
ISRS ^b	16 (21,6 %)
Amiodarone ^b	17 (23 %)
Créatinine (µmol/L) ^a	93,5 [49-287] +/-36,6
Clairance (mL/min) ^a (DM : 17)	47,0 [13-93.3] +/- 19,2
Urée (mmol/L) ^a	9,2 [3.5-33.7] +/- 4,9
ASAT (UI/L) ^a (DM :3)	26,9 [14-109] +/- 14,3
ALAT (UI/L) ^a (DM :2)	22,5 [2-59] +/- 11,8
PAL (UI/L) ^a (DM : 3)	82,4 [25-262] +/- 5,6
GGT (UI/L) ^a (DM : 2)	49,4 [9-311] +/- 46,1
Bilirubine totale (UI/L) ^a (DM : 4)	9,7 [3-37] +/- 5,6
Protides (g/L) ^a (DM : 2)	66,7 [53,4-79,5] +/- 8,4
TP (%) ^a (DM : 4)	72,1 [41-100] +/- 14,0
Fibrinogène (g/L) ^a (DM : 26)	5,1 [2,6-8,2] +/- 1,6
TCK (P/T) ^a (DM : 7)	1,2 [0,8-1,8] +/- 0,2
Hémoglobine (g/dL) ^a (DM : 1)	12,3 [8-15,4] +/- 1,6
Plaquettes (G/L) ^a	252,6 [75-709] +/- 111,9
CRP (mg/L) ^a (DM : 5)	47,6 [0-370] +/- 83,4
Albumine (g/L) ^a	36,6 [28-47] +/- 4,4
Hypoalbuminémie ^b	25 (33,8 %)
Activité anti-Xa (ng/mL) ^a	123,8 [3-409] +/- 66,4
Activité anti-Xa augmentée ^b	16 (21,6 %)
Evènement hémorragique ^b	3 (4,1 %)
Ecart en jours entre entrée et dosage ^a	7,1 [0-105] +/- 14,6

DM : Données manquantes ; IMC : Indice de Masse Corporelle

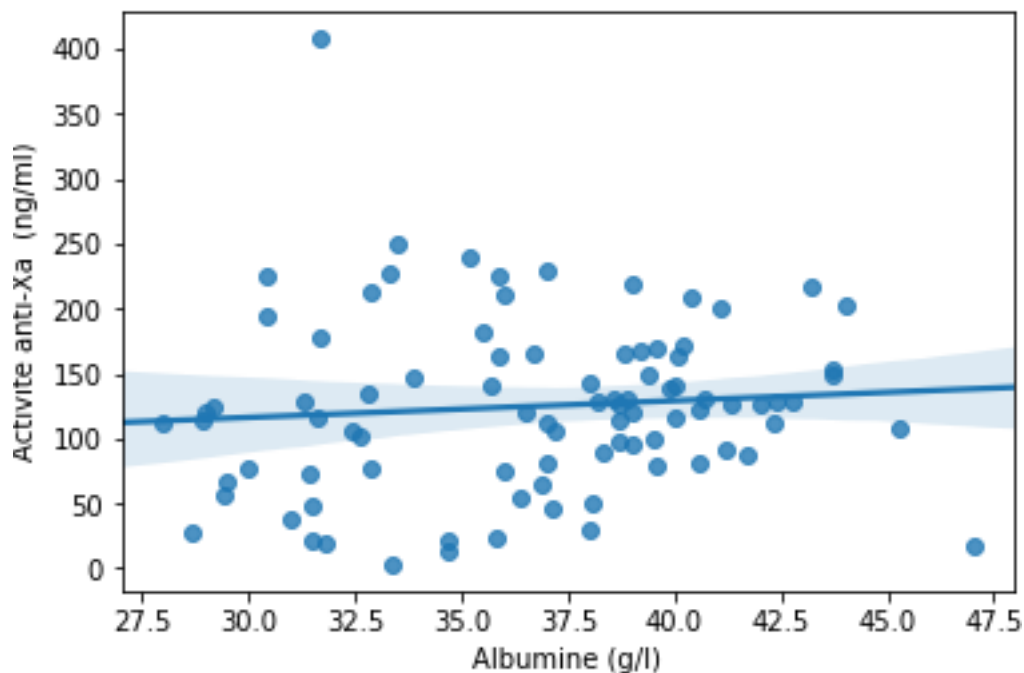
^a Moyenne [min-max] +/-std^b n (%)

Lien entre albuminémie et activité anti-Xa

L'albumine étant la protéine fixatrice des médicaments la plus abondante et les taux étant souvent plus faibles chez le sujet âgé du fait de la diminution de la fonction rénale, de la capacité de synthèse hépatique et d'une dénutrition, nous nous sommes demandé si l'hypoalbuminémie était un facteur de risque d'avoir une activité anti-Xa résiduelle élevée.

Les caractéristiques des 49 patients avec une albuminémie normale et des 25 hypoalbuminémiques sont présentés en Annexe 2. A noter, une protidémie significativement plus basse, une cytolyse significativement plus fréquente et un syndrome inflammatoire biologique (CRP) significativement plus élevé chez les patients hypoalbuminémiques. En revanche, aucune corrélation n'a été retrouvée entre le taux d'albumine et l'activité anti-Xa résiduelle, le coefficient de corrélation de Pearson étant de 8,52% (Figure 5).

Figure 5 : Analyse de la corrélation entre le taux d'albumine et l'activité anti-Xa résiduelle



Facteurs associés à une activité anti-Xa résiduelle élevée

L'hypoalbuminémie n'influençant pas l'activité anti-Xa résiduelle dans notre étude, nous avons recherché les caractéristiques associées à une activité anti-Xa résiduelle élevée. Seize patients sur 74 ont eu 2 mesures de l'activité anti-Xa au cours de leur hospitalisation. Ainsi nous avons comparé 70 mesures normales à 20 élevées (Tableau 6).

Tableau 6 : Facteurs associés à une augmentation de l'activité anti-Xa résiduelle

Caractéristiques	Activité anti-Xa normale (N=70)	Activité anti-Xa élevée (N=20)	p ^c
Âge ^a (années)	86,8 [75-98] +/- 6,4	86 [76-98] +/- 5,5	0,319/ 0,606
Sexe H/F ^b	25 (35,7 %) / 45 (64,3 %)	8 (40 %) / 12 (60 %)	0,795
Poids ^a (kg)	65 [39,5-115] +/- 13,9	65,81 (37,115, 20,73)	0,475/ 0,893
IMC ^a (kg/m ²)	24,2 [16,2- 44,3] +/- 4,4	25,1 [15,6-44,9] +/- 7,6	0,463/ 0,703
Sepsis ^b	10 (14,3 %)	1 (5 %)	0,444
IRC ^b	16 (22,9 %)	10 (50 %)	0,026
Néoplasie ^b	8 (11,4 %)	3 (15 %)	0,966
CHA ₂ DS ₂ VASc ^a	4,7 [2-7] +/-1,4	5,3 [3-7] +/- 1,1	0,048/ 0,054
HASBLED ^a	2,2 [1-4] +/- 0,8	2,5 [1-4] +/- 0,9	0,095/ 0,223
Indications ^b			0,550
Embolie pulmonaire	3 (4,3 %)	0	
ACFA	66 (94,3 %)	20 (100 %)	
Prévention secondaire MTEV	1 (1,4 %)	0	
RIVAROXABAN ^b	18 (25,7 %)	6 (30 %)	0,776
Posologies :			
15 mg/jour	9 (50 %)	1 (16,7 %)	
20 mg/jour	9 (50 %)	5 (83,3 %)	0,339
APIXABAN ^b	52 (74,3 %)	14 (70 %)	0,776
Posologies :			
2,5mgx2/jour	31 (59,6 %)	14 (100 %)	
5 mgx2/jour	21 (40,4 %)	0	0,003
Antiagrégant plaquettaire ^b	6 (85,7 %)	1 (5 %)	1
ISRS ^b	16 (22,9 %)	1 (10 %)	0,342
Amiodarone ^b	15 (21,4 %)	6 (30 %)	0,550
Créatinine (µmol/L) ^a	89,4 [49-76] +/- 28,3	112,6 [58-287] +/- 53,9	0,030/ 0,078
Clairance (mL/min) ^a	46,8 [20,7-93,3] +/- 19,1	41,7 [13-77,5] +/- 18,7	0,220/ 0,397
Urée (mmol/L) ^a	8,4 [3,5-15,4] +/-2,9	12,4 [4,1-33,7] +/- 8,4	0,027/ 0,078
ASAT (UI/L) ^a	24,3 [14-43] +/- 6,8	36,6 [14-109] +/- 26,6	0,122/ 0,097
ALAT (UI/L) ^a	22,1 [2-59] +/-11,5	24,2 [9-55] +/- 13,3	0,341/ 0,578
PAL (UI/L) ^a	79,7 [38-262] +/- 35,8	93,6 [25-162] +/- 33,7	0,014/ 0,187
GGT (UI/L) ^a	45,1 [9-185] +/- 36,7	65,5 [14-311] +/- 70,8	0,039/ 0,296
Bilirubine totale (UI/L) ^a	9,7 [3-25] +/- 4,9	9,8 [5-37] +/- 8	0,223/ 0,947
Protides (g/L) ^a	65,9 [53,4-75] +/- 9	69,3 [61,5-79,5] +/- 4,8	0,121/ 0,051
TP (%) ^a	75,2 [49-100] +/- 13,3	61,4 [41-77] +/- 10,9	<0,001/ <0,001
Fibrinogène (g/L) ^a	4,9 [2,6-8,2] +/- 1,5	5,9 [8,17-4,05] +/- 1,6	0,028/ 0,084
TCK (P/T) ^a	1,1 [0,8-1,8] +/- 0,2	1,3 [0,9-1,60] +/- 0,2	0,004/ 0,024
Hémoglobine (g/dL) ^a	12,4 [8,0-15,4] +/- 1,6	12,1 [9,6-15,4] +/- 1,7	0,237/ 0,530
Plaquettes (G/L) ^a	251,9 [115-709] +/- 105,9	255,2 [75-558] +/-135,3	0,469/ 0,930
CRP (mg/L) ^a	38,2 [0-370] +/- 70	71,7 [1,2-336,6] +/- 97,7	0,032/ 0,199
Albumine (g/L) ^a	36,5 [28-47] +/- 4,7	36,8 [30,4-43,2] +/- 3,4	0,425/ 0,774
Albumine diminuée ^b	26 (37,1 %)	5 (25 %)	0,426
Evènement hémorragique ^b	1 (1,4 %)	2 (10 %)	0,123
Ecart en jours entre entrée et dosage ^a	8,2 [0-105] +/- 14,4	13,5 [0-90] +/- 23,2	0,379/ 0,350

IMC : Indice de Masse Corporelle

^a Moyenne [min-max] +/-std

^b n (%)

^c Valeur du p : selon les tests de Kolmogorov-Smirnov/Welch pour les variables quantitatives, Exact Fisher ou Chi² pour les variables qualitatives

Les facteurs associés significativement à une activité anti-Xa résiduelle élevée étaient :

- Un traitement par apixaban à dose ajustée
- Une insuffisance rénale chronique
- Un risque thromboembolique estimé par le score CHA₂DS₂VASc plus élevé
- Une altération de la fonction rénale plus importante
- Un syndrome inflammatoire biologique plus marqué
- Une cholestase non ictérique plus importante
- Un TP plus bas et un rapport TCK plasma/témoin plus élevé

L'âge, le poids, l'IMC, l'albuminémie et les co-médications des patients étaient comparables entre les 2 groupes.

Concernant les 14 dosages sous apixaban dose ajustée avec une activité anti-Xa résiduelle élevée, la posologie (2,5mg x 2/jour) était adaptée pour 6 dosages (les patients présentant au moins 2 facteurs d'adaptation). Dans 4 cas, du fait de l'absence de poids disponible, les patients avaient un seul facteur d'ajustement retrouvé. Enfin pour les 4 derniers dosages, la posologie diminuée n'était pas justifiée, les patients présentant un seul facteur de risque (pas de donnée manquante et notamment pas d'insuffisance rénale). Six patients présentaient un syndrome inflammatoire et 4 une hypoalbuminémie. Le patient sous rivaroxaban 15mg par jour avec une activité anti-Xa élevée était insuffisant rénal chronique avec une clairance inférieure à 15ml/min lors du dosage mais on a noté une amélioration de la fonction rénale par la suite suggérant que la dose était adaptée en temps normal. Concernant les 5 dosages sous rivaroxaban 20mg/jour, dans 3 cas la dose était parfaitement adaptée à la clairance de la

créatinine et dans 2 cas, les patients étaient insuffisants rénaux mais la clairance n'a pu être calculée.

Nous nous sommes aussi intéressés à l'évolution de l'activité anti-Xa résiduelle chez les 16 patients qui ont eu 2 dosages (Tableau 7). L'idée à retenir est une variabilité de la mesure dans 69% des cas (11/16), 5 fois une hausse est notée et 6 fois une baisse. Pour expliquer ces variations, nous avons observé que pour 4 patients/6 dont l'activité anti-Xa baisse, le syndrome inflammatoire a régressé. Concernant les hausses, il n'y a pas de facteurs explicatifs évidents retrouvés, notamment il n'est pas noté d'aggravation de la fonction rénale ou d'apparition d'un syndrome inflammatoire.

Tableau 7 : Facteurs explicatifs potentiels des variations de l'activité anti-Xa entre l'entrée et la fin d'hospitalisation

AOD	Motif d'hospitalisation	Posologie	Age (ans)	Poids (kg)	IMC (kg/m ²)	Créatinine 1/2(μmol/L) ^a	CRP 1/2 (mg/L) ^a	Albumine 1/2 (g/L) ^a	Activité anti-Xa 1/2 (ng/mL) ^a	Evolution de l'activité anti-Xa	
APIXABAN	<i>Somnolence</i>	2,5mg x 2	85	55	21,5	111/83	110/7,9	31,4/31	72/37	Baisse	
	<i>Confusion</i>		89	68	24,7	131/129	2/0,6	40,7/40,6	130/82		
	<i>Altération de l'état général</i>		98	40	16,2	56/DM	60/16,7	39,4/38,3	149/89		
	<i>Chute</i>		98	54	21,1	59/62	206/103	29,8/30	135/77		
	<i>Chute</i>		87	DM	DM	67/58	336,6/91,6	31,7/35,2	409/239		
	<i>Chute</i>		97	58	25,8	71/63	45,5/31,4	37/40	111/117		Stable
	<i>Douleurs</i>		91	DM	DM	130/129	105/58,7	35,9/37	225/230		
	<i>Chute</i>	80	70	24,2	134/169	11,7/17,8	31,3/29,2	128/124	Hausse		
	<i>Rééducation</i>	80	80	24,7	102,5/102	1,8/DM	40,1/43,2	163/216			
	<i>Chute</i>	93	65	21,7	65/68	11,9/8	38,7/43,7	115/153			
	<i>Erysipèle</i>	5 mg x 2	86	DM	DM	74/80	327,3/64,4	30,4/33,3	225/227	Stable	
	<i>Etat de mal épileptique</i>		80	86	26,5	72/DM	DM/7,4	40,6/39,5	123/100	Baisse	
	<i>Décompensation cardiaque</i>		92	70	23,7	159/176	5,3/6,9	38,9/43,7	131/149	Hausse	
RIVAROXABAN	<i>Chute</i>	15 mg	94	39,5	17,6	78/89	1,9/0,6	34,7/35,8	14/23	Stable	
	<i>Chute</i>		93	50	22,2	118/99	370/57,4	28,7/29,5	28/66	Hausse	
	<i>Chute</i>	20 mg	83	115	44,9	106/104	151,9/21,8	31,6/33,9	116/147		

Caractéristiques des patients âgés victimes d'une hémorragie sous inhibiteurs directs du facteur X activé

L'objectif final de ce travail était d'identifier les facteurs de risque d'une hémorragie grave sous rivaroxaban et apixaban à travers l'analyse des cas rapportés d'hémorragie à la base nationale de pharmacovigilance. Sur les 6 dernières années, 1018 cas d'hémorragie ont été déclarés à la pharmacovigilance concernant des patients âgés de 75 ans et plus sous inhibiteurs directs du facteur X activé. Les caractéristiques des patients qui ont pu être recueillies dans la base sont résumées dans le tableau 8.

L'âge moyen était de 83,4 ans \pm 5,2 ans avec une prédominance de femmes (537 soit 52,8%). Le poids moyen était de 70,3kg (33,2-130 kg) soit un IMC moyen de 25,9 kg/m² \pm 5,4. La majorité des patients (76,3%) étaient sous rivaroxaban, seulement 241 (23,7%) étaient sous apixaban. Les indications principales étaient l'ACFA pour 554 patients (63,5%) et la MTEV pour 87 (10%).

L'évènement hémorragique était grave pour 918 patients (90.2%) ayant entraîné ou prolongé une hospitalisation pour 592 (64,5%) des patients et conduit au décès pour 152 patients (16,6%). Les hémorragies cérébrales et digestives étaient les plus fréquentes respectivement rapportées dans 30% et 29,5% des cas. Parmi les co-médications rapportées, seule l'association à un antiagrégant plaquettaire était correctement renseignée et retrouvée dans 14,5% des cas.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients issus de la base nationale de pharmacovigilance

Caractéristiques	Population totale (N = 1018)
Age (années) ^a	83,4 [75-100] +/- 5,2
Sexe H/F ^b	481 (47,2 %) / 537 (52,8 %)
Poids (kg) ^a	70,3 [33,2-130] +/-15,8
IMC (kg/m ²) ^a	25,9 [13,8-54,1] +/- 5,4
Evènement hémorragique grave^b	918 (90,2 %)
<i>Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</i>	592 (64,5 %)
<i>Mise en jeu du pronostic vital</i>	123 (13,4 %)
<i>Décès</i>	152 (16,6 %)
<i>Autre situation médicalement grave</i>	34 (3,7 %)
<i>Guérison avec séquelle</i>	17 (1,9 %)
Anticoagulant oral direct^b	
RIVAROXABAN	777 (76,3 %)
APIXABAN	241 (23,7 %)
Types d'hémorragie^b	
<i>Hémorragies digestives</i>	300 (29,5 %)
<i>Hémorragies cérébrales</i>	305 (30 %)
<i>Hématuries</i>	57 (5,6 %)
<i>Hémorragies pulmonaires, médiastinales, péricardiques</i>	35 (3,4 %)
<i>Choc hémorragique</i>	22 (2,2 %)
<i>Autres</i>	299 (29,4 %)
Indications^b (DM : 146)	
ACFA	554 (63,5 %)
<i>Thrombose veineuse profonde/Embolie pulmonaire</i>	87 (10 %)
<i>Autre</i>	231 (26,5 %)
Médicament antiagrégant plaquettaire associé	148 (14,5 %)

DM : Données manquantes, IMC : Indice de Masse Corporelle

^a Moyenne [min-max] +/-std^b n (%)

Comparaison des caractéristiques des patients avec une hémorragie grave versus une hémorragie non grave

Les résultats sont présentés dans le tableau 9. Les patients âgés ayant présenté une hémorragie grave rapportée à la base nationale de pharmacovigilance étaient comparables à ceux avec une hémorragie non grave en termes d'âge, de sexe ratio, de poids et d'IMC. Les patients avec hémorragie grave étaient en revanche significativement plus souvent traités par apixaban (24.8% versus 13%) que ceux avec une hémorragie non grave. Il n'existait pas de différence significative concernant l'association à un médicament antiagrégant plaquettaire.

Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques des patients avec une hémorragie non grave versus grave

Caractéristiques	Hémorragie non grave (N = 100)	Hémorragie grave (N = 918)	p ^c
Age (années) ^a	83,2 [75-94] +/- 5,3	83,4 [75-100] +/-5,2	0,338/0,628
Sexe H/F ^b	48 (48 %) / 52 (52 %)	433 (47,2 %) / 485 (52,8 %)	0,916
Poids (kg) ^a	71,5 [40-106] +/- 14,9	70,1 [33,2-130] +/- 15,8	0,153/0,378
IMC (kg/m ²) ^a	26,2 [14,2-41,4] +/- 5,1	25,9 [13,8-54,1] +/- 5,3	0,205/0,576
IMC < 21	14 (14 %)	154 (16,8 %)	0,571
21 ≤ IMC < 25	29 (29 %)	286 (31,1 %)	0,733
25 ≤ IMC < 30	39 (39 %)	307 (33,4 %)	0,268
IMC ≥ 30	18 (18 %)	171 (18,6 %)	1
Anticoagulant oral direct ^b			0,009
RIVAROXABAN	87 (87 %)	690 (75,2 %)	
APIXABAN	13 (13 %)	228 (24,8 %)	
Indications ^b (DM : 146)			0,107
ACFA	45 (54,9 %)	509 (54,9%)	
Thrombose veineuse profonde/Embolie pulmonaire	13 (15,8 %)	74 (9,4 %)	
Autre	24 (29,3 %)	207 (26,2 %)	
Médicament antiagrégant plaquettaire associé ^b	12 (12 %)	136 (14,8 %)	0,550

DM : Données Manquantes, IMC : Indice de Masse Corporelle

^a Moyenne [min-max] +/-std

^b n (%)

^c Valeur du p : selon les tests de Kolmogorov-Smirnov/Welch pour les variables quantitatives, Exact Fisher ou Chi² pour les variables catégorielles

DISCUSSION

Le rivaroxaban et l'apixaban étant des médicaments fortement liés à l'albumine, nous avons émis l'hypothèse que l'hypoalbuminémie fréquente en gériatrie pourrait favoriser un surdosage biologique de ces molécules. Notre étude n'a pas retrouvé de corrélation entre l'albuminémie et l'activité anti-Xa spécifique mesurée pour le rivaroxaban et l'apixaban. L'absence de lien retrouvé dans notre étude entre hypoalbuminémie et activité anti-Xa élevée

peut s'expliquer de différentes façons. D'une part, notre étude souffre d'un manque de puissance, ce qui constitue la limite principale de celle-ci. Il y a effectivement très peu de patients hypoalbuminémiques (25/74). D'autre part, l'hypoalbuminémie chez la personne âgée n'est jamais isolée mais s'accompagne d'une perte de poids et/ou d'un IMC faible, marqueurs d'une dénutrition. La dénutrition constitue un syndrome gériatrique dont la fréquence augmente avec l'âge, souvent multifactoriel et reflétant une fragilité du patient. Il est ainsi possible que l'adaptation de la posologie de l'anticoagulant selon l'AMM sur les facteurs de risque hémorragique connus que sont l'âge, le poids et la fonction rénale suffisent pour rester dans les valeurs attendues d'activité anti-Xa. Nous nous sommes également demandé si les hypoalbuminémies secondaires à un syndrome inflammatoire exposaient au même risque d'augmentation de la fraction libre des médicaments que les « vraies » hypoalbuminémies. En effet, dans notre cohorte, 14 patients sur 25 (56%) présentaient un syndrome inflammatoire. Cette hypoalbuminémie est médiée par les cytokines pro-inflammatoires, responsables d'un catabolisme accru de l'albumine, d'une diminution de la synthèse hépatique (IL-6) et d'une augmentation de la perméabilité à l'albumine (TNF-alpha).⁴⁴ Au vu de la physiopathologie de la diminution de l'albuminémie lors des états inflammatoires aigus, il paraît légitime de la considérer comme « vraie hypoalbuminémie », malgré l'absence de dénutrition exogène, pouvant conduire à une augmentation de la fraction libre des médicaments fortement liés à l'albumine et à une potentielle majoration de l'activité anti-Xa dans le cas du rivaroxaban et de l'apixaban. Cependant, il semblerait que l'hypoalbuminémie soit compensée par une augmentation du volume de distribution et cela aboutirait à une concentration totale diminuée mais une concentration libre relativement équivalente.⁴⁵

Dans la littérature, très peu de données ont été publiées à notre connaissance sur ce sujet. Kubitza et al.²⁸ dans une étude s'intéressant aux effets de l'insuffisance hépato-cellulaire sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique du rivaroxaban ne retrouvaient pas d'impact significatif de l'hypoalbuminémie sur l'augmentation de l'activité anti-Xa. Indépendamment d'une augmentation potentielle de l'activité anti-Xa, une hypoalbuminémie étaient retrouvée comme facteur de risque indépendant d'hémorragie chez des patients traités par rivaroxaban dans une étude sur le lien entre le TP et le risque hémorragique.⁴⁶ Dans l'essai ROCKET-AF⁴⁷, une albumine plus basse était significativement associée à un plus grand risque d'hémorragie intracrânienne en analyse multivariée chez les patients traités par rivaroxaban ou warfarine.

Facteurs associés à une augmentation de l'activité anti-Xa

Parmi les facteurs influençant à la hausse la mesure de l'activité anti-Xa résiduelle du rivaroxaban et de l'apixaban, nous avons retrouvé l'insuffisance rénale. Les patients porteurs d'une insuffisance rénale présentent un risque de saignement accru mais équivalent sous AOD et AVK. En parallèle, le bénéfice en termes de réduction du risque embolique est manifeste quel que soit l'AOD tant que la clairance reste > 30 mL/min, et ceci sans augmentation associée du risque hémorragique compte tenu des adaptations posologiques recommandées (^{21-24,48,49}). En pratique, le rivaroxaban et l'apixaban sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale terminale, soit une clairance de la créatinine <15 mL/min, et chez le dialysé. Cependant, la clairance validée dans les études est celle estimée par la formule de Cockcroft, qui n'est pas un reflet parfait de la fonction rénale. De plus, les études avaient exclu tous les patients avec clairance < 30 mL/min. Ainsi, bien que l'Agence Européenne du Médicament et la Food and Drug Agency ait approuvé la prescription de rivaroxaban (à 15

mg/j) et d'apixaban (à 2,5 mg x2/j) chez des patients ayant un DFG entre 15 et 29 mL/min, la prescription d'AOD chez le patient insuffisant rénal sévère doit être prudente chez les patients âgés et fragiles.^{10,25} Enfin, selon une étude américaine, 43% des patients avec une indication de réduction de dose du fait de leur fonction rénale prenaient cependant une pleine dose, surdosage aboutissant à un sur risque hémorragique.⁵⁰ Dans notre étude, tous les patients ayant une activité anti-Xa élevée sous apixaban étaient à la posologie minimale. Concernant le rivaroxaban, un dosage élevé était peut-être lié à une clairance < à 15 mL/min au moment du dosage contre-indiquant normalement la poursuite de l'AOD. Dans 2 cas, il n'a pas été possible de savoir si la posologie de 20 mg était adaptée du fait de l'absence de poids pour calculer la clairance de la créatinine. Pour les 3 autres patients, la posologie de 20mg/jour était adaptée.

Les patients avec une activité anti-Xa élevée avaient un risque thromboembolique estimé par le score CHA₂DS₂VASc significativement plus élevé. En effet, l'anticoagulation des sujets âgés pose un important dilemme : alors que le risque thrombo-embolique et donc le besoin en anticoagulants augmentent avec l'âge, le risque d'hémorragie s'accroît également d'où l'importance de connaître les facteurs associés à un sur risque hémorragique afin de discuter la prise en charge.

Le rivaroxaban et l'apixaban ayant une élimination hépatique partielle (33%), il n'est pas surprenant que la présence d'une cholestase soit associée à une moins bonne élimination des deux molécules et donc à une augmentation de leurs concentrations plasmatiques.²⁸

Les patients avec une activité anti-Xa élevée présentaient un syndrome inflammatoire associé de façon significative. Cependant, nous n'avons pas retrouvé d'élément dans la littérature pour expliquer cette association. Il n'est pas rapporté que la mesure de l'activité anti-Xa sous

héparine soit influencée par l'inflammation. L'inflammation traduit peut être un état de multidéfaillance chez le patient âgé marqué par une insuffisance rénale, des perturbations du bilan hépatique, une hypoalbuminémie et une modification du volume de distribution.

Concernant les anomalies des tests de coagulation classiques, les différents réactifs de temps de prothrombine présentent une sensibilité différente au rivaroxaban et à l'apixaban. En ce qui concerne le rivaroxaban, l'ISTH recommande l'utilisation du TP pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation, mais rappelle que le TP ne permet pas la quantification des concentrations plasmatiques de rivaroxaban.⁵¹ En ce qui concerne l'apixaban, le TP peut être tout à fait normal pour des gammes de concentrations thérapeutiques et ne peut renseigner le clinicien que sur une prise éventuelle du traitement si le réactif est suffisamment sensible mais absolument pas sur la concentration plasmatique. Bien que le TCA soit moins influencé que le TP par les agents anti-Xa, il peut être allongé.

Enfin, nous avons retrouvé une association significative entre le traitement par apixaban à posologie minimale et une activité anti-Xa élevée. En effet, sur les 20 mesures d'activité anti-Xa élevée, 14 ont été réalisées chez des patients traités par apixaban 2,5 mg x 2/jour. Cette constatation va dans le sens de notre interrogation, à savoir trouver d'autres facteurs de risque de surdosage potentiel afin d'adapter la prise en charge thérapeutique dans la population gériatrique. La population de notre étude ne correspond pas en tout point en effet à la population des essais. Chez nos patients très âgés, cumulant polypathologie, polymédication, insuffisance rénale, dénutrition et une pathologie aigue qui les a conduits à être hospitalisés, il est légitime de s'interroger sur le risque de surdosage même aux doses recommandées. Chez ces patients fragiles cumulant plusieurs facteurs de risque, il est important de réfléchir à une adaptation thérapeutique : faut-il finalement utiliser plutôt le

rivaroxaban se prenant en une prise par jour et permettant peut-être d'éviter une accumulation ? Faut-il utiliser les AOD à une posologie plus faible que celle recommandée en contrôlant l'activité anti-Xa et en vérifiant l'absence de surdosage ? Faut-il privilégier les AVK avec une surveillance des INR ?

Concernant le rivaroxaban, nous avons peu de patients traités par ce médicament dans notre étude pour pouvoir conclure à un rapport bénéfice/risque plus favorable. En faveur d'une utilisation d'une posologie plus faible que celle recommandée, nous rapportons un essai très récent multicentrique randomisé en double aveugle contre placebo comparant une dose faible d'edoxaban à 15 mg/jour (la pleine dose d'edoxaban étant de 60 mg/j et la dose réduite de 30 mg/j pour les sujets de moins de 60 kg ou ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min) à un placebo chez des patients japonais âgés de plus de 80 ans traités pour une FA non valvulaire, considérés comme des candidats inéligibles à une anticoagulation à la dose recommandée dans la prévention des accidents thrombo-emboliques.⁵² Les résultats montrent une réduction significative des accidents thrombo-emboliques chez les patients traités par edoxaban à 15 mg/jour (incidence 6,7% vs 2,3%) sans augmentation significative des évènements hémorragiques majeurs (incidence 3,3% vs 1,8%).

Nous avons étudié les cas d'hémorragies sous rivaroxaban et apixaban, déclarés à la pharmacovigilance avec l'idée de trouver peut-être des facteurs de risque communs d'élévation de l'activité anti-Xa et d'hémorragie. Malgré les limites de cette analyse, le résultat principal est une proportion significativement plus importante de patients traités par apixaban : 228 (24.8 %) versus 13 (13 %) dans le groupe hémorragie grave malgré un nombre de déclaration beaucoup plus élevé sous rivaroxaban. Il est cependant impossible de tirer des

conclusions sur la supériorité de l'un sur l'autre en termes de sécurité puisqu'aucune étude n'a comparé le rivaroxaban avec l'apixaban. Les études ARISTOLE et ROCKET-AF⁵³⁻⁵⁵ avaient simplement montré, en comparaison à la warfarine :

- une incidence plus faible des hémorragies majeures sous apixaban
- une incidence plus faible des hémorragies intracrâniennes sous AOD
- une incidence plus élevée des hémorragies gastro-intestinales sous rivaroxaban

Points forts et limites

Notre étude possède certains points forts :

- Tout d'abord, les caractéristiques de la population étudiée qui traduisent une population gériatrique fragile, polymédiquée.
- La pertinence de la recherche d'autres facteurs de risque de surdosage que ceux rapportés dans les essais compte tenu que la majorité des activités anti-Xa élevées ont été mesurées chez des patients dont la posologie était déjà diminuée.
- La recherche des facteurs de risque d'hémorragie grave dans les cas déclarés à la pharmacovigilance

Cependant, de nombreuses limites sont à rappeler :

- La principale limite de notre étude est un effectif limité et peu de patients hypoalbuminémiques. A noter que l'albuminémie étant fonction de l'état d'hydratation, certains patients pouvaient avoir une albuminémie « faussement normale » en raison d'une hémococoncentration. Cependant nous n'avons pas trouvé le

poids ni l'IMC comme facteurs associés à une activité anti-Xa sous réserve de données manquantes fréquentes concernant ces paramètres. Il est aussi possible que les médecins prescrivent plus d'AVK chez des patients âgés dénutris ou à risque afin de pouvoir adapter le traitement à l'INR. Il serait intéressant dans la pratique courante de comparer les caractéristiques des patients âgés sous AVK versus AOD.

- Une probable sous-représentation des patients sous rivaroxaban souvent pris le soir. Il est en effet plus facile de mesurer l'activité anti-Xa résiduelle le matin en même temps qu'un bilan standard que de demander une activité anti-Xa le soir avant la prise du traitement surtout dans les services à Sainte Marguerite où cela impose l'appel d'un coursier pour acheminer le prélèvement au laboratoire.
- Le caractère rétrospectif des études qui entraîne un certain nombre de données manquantes lors du recueil.
- Le recours aux intervalles de concentrations plasmatiques résiduelles de rivaroxaban et d'apixaban publiés par l'ESC en 2018¹⁰ pour définir les seuils au-delà desquels on parlerait d'activité anti-Xa élevée.
- L'extrapolation d'un surrisque d'hémorragie en cas d'activité anti-Xa élevée alors qu'il n'existe pas de données sur la corrélation entre concentrations plasmatiques et résultats cliniques contrairement au dabigatran.
- Concernant la revue de la base nationale de la pharmacovigilance, un des points faibles est de ne pas avoir comparé les cas d'hémorragies aux cas de thromboses pour vraiment identifier des facteurs de risque d'hémorragie.
- Une autre limite est la sous-déclaration connue des événements indésirables médicamenteux notamment non graves d'où la disproportion observée entre les cas d'hémorragies graves et non graves.

- Le recueil des données de pharmacovigilance étant rétrospectif, de nombreuses données manquaient notamment l'albuminémie des patients, l'activité anti-Xa et les co-médications.

CONCLUSION

L'albumine est un transporteur des AOD. De plus, l'hypoalbuminémie est un marqueur de fragilité chez la personne âgée. Cependant notre étude n'a pas montré de lien entre hypoalbuminémie et activité anti-Xa élevée. De manière concordante avec le reste de la littérature, l'insuffisance rénale chronique et/ou aiguë ressort comme un des principaux facteurs associés à une concentration plasmatique élevée en rivaroxaban et apixaban même aux doses adaptées recommandées. Pour la première fois, nous avons montré que le syndrome inflammatoire biologique est associé à des concentrations élevées d'AOD et pourrait déséquilibrer la balance bénéfice/risque de l'anticoagulation. Notre étude a également mis en évidence qu'une proportion non négligeable de patients très âgés sous apixaban à la dose faible de l'AMM (2,5 mg x 2/jour) a des activités anti-Xa élevées suggérant que chez ces patients une dose plus basse d'apixaban pourrait être suffisante. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce résultat et pour déterminer l'intérêt clinique du monitoring de l'activité anti-Xa sous apixaban et rivaroxaban dans la population gériatrique.

Annexe 1 : Intérêt des AOD par rapport aux AVK⁹

a) Concernant la fibrillation atriale (FA) ⁵³:

Les études pivots (ROCKET-AF et ARISTOLE) réalisées dans la prévention des AVC et embolies systémiques (ES) chez les patients ayant une Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire (FANV) ont démontré, en comparaison à la warfarine (AVK)

- la non-infériorité du rivaroxaban (à la dose de 20 mg/j, ou 15 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée) ;
- la supériorité de l'apixaban (à la dose de 5 mg x 2/j, ou 2,5 mg x 2/j pour les patients ayant deux facteurs de risque parmi : âge supérieur à 80 ans, poids inférieur à 60 kg ou insuffisance rénale modérée)
- pas de différence en termes de mortalité

En termes de risque hémorragique, ces études avaient montré, en comparaison à la warfarine:

- une incidence plus faible des hémorragies majeures de tout type avec l'apixaban.
- une incidence plus faible des hémorragies intracrâniennes avec l'ensemble des AOD
- une incidence plus élevée des hémorragies gastro-intestinales avec le rivaroxaban

Au regard de ces données, la Commission de la HAS a considéré que l'apixaban était l'AOD qui présentait le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt versus warfarine sur les critères principaux d'efficacité et de tolérance.

Les principales études observationnelles françaises mises en place par les laboratoires pour documenter l'impact de morbi-mortalité des AOD en réponse à la demande de la Commission sont les études BROTHER et ENGEL 2 et ont confirmées les résultats des études pivots.⁵⁶

Les recommandations européennes montrent une préférence pour ceux-ci par rapport aux AVK (recommandation classe 1, niveau de preuve A)⁵⁷ au vu des résultats positifs de plusieurs essais parus dans le New England concernant le dabigatran⁵⁸, le rivaroxaban⁵⁴, l'apixaban⁵⁵, l'edoxaban⁵⁹.

b) Concernant le traitement des TVP et des EP

L'évaluation initiale du rivaroxaban dans le traitement des TVP repose sur une étude randomisée en ouvert, EINSTEIN-DVT, et dans le traitement des EP sur l'étude EINSTEIN-PE, ayant comparé le rivaroxaban au traitement standard enoxaparine/AVK.

La non-infériorité du rivaroxaban par rapport au traitement par enoxaparine/AVK a été établie en termes de survenue de récurrences de TVP ou d'EP, mais pas sa supériorité.

Il n'existait pas de différence concernant l'incidence des hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives (critère combiné).

Des résultats similaires ont été obtenus pour l'apixaban versus enoxaparine/AVK dans les études AMPLIFY et AMPLIFY-EXT concernant l'incidence des ETEV récurrents et symptomatiques ou décès liés aux ETEV après six mois de traitement.⁵⁶

c) Concernant la prévention des thromboses après chirurgie de hanche/genou

Le rivaroxaban à la dose de 10mg/jour a prouvé sa supériorité en terme d'efficacité par rapport à l'énoxaparine avec un profil de tolérance similaire.⁶⁰

Par ailleurs, ils présentent certains avantages par rapport aux AVK du fait de leurs profils pharmacocinétiques stables :

- Leur délai action est rapide, deux à trois heures, permettant de s'affranchir d'un relais par héparine initial comme avec les AVK

- Il existe peu de variation inter-individuelle

- Il n'est pas nécessaire de surveiller leur action anticoagulante par des examens biologiques en routine

- Ils présentent moins d'interactions médicamenteuses et alimentaires que les AVK

- Leur demi-vie est plus courte permettant une prise en charge chirurgicale plus rapide

Annexe 2 : Comparaison des caractéristiques des 49 patients avec une albuminémie normale versus les 25 hypoalbuminémiques

Caractéristiques	Albuminémie normale (N=49)	Hypoalbuminémie (N=25)	p ^c
Âge ^a (années)	85,3 [75-98] +/- 6,7	87,5 [80-98] +/- 4,5	0,065 / 0,100
Sexe H/F ^b	20 (40,8 %) / 29 (59,2 %)	6 (24) / 19 (76)	0,201
Poids ^a (kg) (DM:17)	66,4 [37-86] +/- 6,7	62,5 [38-115] +/- 17,8	0,062 / 0,397
IMC ^a (kg/m ²) (DM:18)	24,9 [15,6-35,2] +/- 3,8	23,6 [16,9-44,9] +/- 6,1	0,476 / 0,730
Sepsis ^b	3 (6,1 %)	4 (16 %)	0,217
IRC ^b	17 (34,7 %)	4 (16 %)	0,109
Néoplasie ^b	9 (18,4 %)	0	0,024
CHA ₂ DS ₂ VASc ^a	4,9 [2-7] +/- 1,4	4,6 [2-7] +/- 1,4	0,169 / 0,388
HASBLED ^a	2,5 [1-4] +/- 0,7	2 [1-4] +/- 0,9	0,011 / 0,029
Indications ^b			0,772
<i>Embolie pulmonaire</i>	2 (4,1 %)	1 (4%)	
<i>ACFA</i>	46 (93,9 %)	24 (96 %)	
<i>Prévention secondaire MTEV</i>	1 (2 %)	0	
RIVAROXABAN ^b	13 (26,5 %)	8 (32 %)	0,786
<i>Posologies :</i>			
<i>15 mg/jour</i>	3 (23,1 %)	5 (62,5 %)	
<i>20 mg/jour</i>	10 (76,9 %)	3 (37,5 %)	0,179
APIXABAN ^b	36 (73,5 %)	17 (68 %)	0,786
<i>Posologies :</i>			
<i>2,5 mg x 2/jour</i>	23 (63,9 %)	12 (70,6 %)	
<i>5 mg x 2/jour</i>	13 (36,1 %)	5 (29,4 %)	0,760
Antiagrégant plaquettaire ^b	5 (10,2 %)	1 (4 %)	0,657
ISRS ^b	8 (16,3 %)	8 (32 %)	0,143
Amiodarone ^b	12 (24,5 %)	5 (20 %)	0,775
Créatinine (µmol/L) ^a	97,6 [51-287] +/- 41,5	85,6 [49-134] +/- 23,3	0,160 / 0,115
Clairance (mL/min) ^a	47,9 [13-93] +/- 20,2	45,2 [20,7-87,4] +/- 17,5	0,358 / 0,614
Urée (mmol/L) ^a	8,7 [3,5-33,7] +/- 4,5	10,2 [3,9-29,9] +/- 5,5	0,136 / 0,261
ASAT (UI/L) ^a	25,9 [14-109] +/- 16,5	28,9 [17-53] +/- 8,9	0,004 / 0,316
ALAT (UI/L) ^a	18,5 [2-44] +/- 8,3	30,0 [12-59] +/- 13,9	<0,001/ <0,001
PAL (UI/L) ^a	81,2 [25-173] +/- 29,2	84,8 [38-262] +/- 46,3	0,351 / 0,726
GGT (UI/L) ^a	47,4 [9-311] +/- 49,0	53,1 [13-185] +/- 40,6	0,214 / 0,599
Bilirubine totale (UI/L) ^a	8,7 [3-20] +/- 3,4	11,7 [3-37] +/- 8,1	0,184 / 0,092
Protides (g/L) ^a	68,6 [59,9-79,5] +/- 6,0	62,9 [53,4-75] +/- 10,9	0,002 / 0,024
TP (%) ^a	73,3 [49-98] +/- 12,8	69,4 [41-100] +/- 16,4	0,148 / 0,330
Fibrinogène (g/L) ^a	4,6 [2,6-7,4] +/- 1,2	6,0 [3,1-8,2] +/- 1,7	0,174 / 0,335
TCK (P/T) ^a	1,2 [0,9-1,6] +/- 0,2	1,2 [0,8-1,8] +/- 0,2	<0,001/0,003
Hémoglobine (g/dL) ^a	12,5 [10,1-15,4] +/- 1,4	11,9 [8-15,3] +/- 1,8	0,068 / 0,115
Plaquettes (G/L) ^a	251,1 [75-709] +/- 123,1	255,6 [115-476] +/- 87,9	0,159 / 0,858
CRP (mg/L) ^a	27,1 [0-280] +/- 52,8	88,6 [1,9-370] +/- 114,8	<0,001/0,022
Albumine (g/L) ^a	39,2 [35,5-47] +/- 2,5	31,5 [28-34,7] +/- 1,8	-
Activité anti-Xa (ng/mL) ^a	127,8 [18-225] +/- 48,7	116 [3-409] +/- 92,6	0,076 / 0,556
Activité anti-Xa augmentée ^b	12 (24,5 %)	4 (16 %)	0,553
Evènement hémorragique ^b	2 (4,1 %)	1 (4 %)	0,544
Ecart en jours entre entrée et dosage ^a	5,8 [0-63] +/- 10,9	9,4 [2-105] +/- 20,1	0,008 / 0,404

DM : Données Manquantes, IMC : Indice de Masse Corporelle

^a Moyenne [min-max] +/-std

^b n (%)

^c Valeur du p : selon les tests de Kolmogorov-Smirnov/Welch pour les variables quantitatives, Exact Fisher ou Chi² pour les variables catégorielles

Références bibliographiques

1. Anticoagulants oraux directs (AODs). <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-oraux-directs-aods>.
2. Les anticoagulants oraux. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux.
3. Heeringa, J. *et al.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal* **27**, 949–953 (2006).
4. Rietbrock, S., Heeley, E., Plumb, J. & van Staa, T. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *American Heart Journal* **156**, 57–64 (2008).
5. Wolff, A., Shantsila, E., Lip, G. Y. H. & Lane, D. A. Impact of advanced age on management and prognosis in atrial fibrillation: insights from a population-based study in general practice. *Age and Ageing* **44**, 874–878 (2015).
6. Wolf, P. A., Abbott, R. D. & Kannel, W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* **22**, 983–988 (1991).
7. Sharma, M., Cornelius, V. R., Patel, J. P., Davies, J. G. & Molokhia, M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* **132**, 194–204 (2015).
8. Barco, S., Cheung, Y. W., Eikelboom, J. W. & Coppens, M. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Practice & Research. Clinical Haematology* **26**, 215–224 (2013).
9. Netgen. Place des nouveaux anticoagulants oraux directs. *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-439/Place-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-directs>.

10. 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation | European Heart Journal | Oxford Academic. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>.
11. Eriksson, B. I., Quinlan, D. J. & Weitz, J. I. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* **48**, 1–22 (2009).
12. Résumé des Caractéristiques du Produit. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0315725.htm>.
13. Fiche info - ELIQUIS 5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61902218#>.
14. Robert-Ebadi, H., Le Gal, G. & Righini, M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging* **4**, 165–177 (2009).
15. Netgen. Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux ? *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-416/Pourquoi-quand-et-comment-doser-les-nouveaux-anticoagulants-oraux>.
16. Frost, C. *et al.* Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* **76**, 776–786 (2013).
17. Fitzgerald, J. L. & Howes, L. G. Drug Interactions of Direct-Acting Oral Anticoagulants. *Drug Saf* **39**, 841–845 (2016).
18. Effect of Food, an Antacid, and the H2 Antagonist Ranitidine on the Absorption of BAY 59–7939 (Rivaroxaban), an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, in Healthy Subjects - Kubitzka - 2006 - The Journal of Clinical Pharmacology - Wiley Online Library. <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0091270006286904>.
19. Upreti, V. V. *et al.* Effect of famotidine on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol* **5**, 59–66 (2013).

20. Fox, K. A. A. *et al.* Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur. Heart J.* **32**, 2387–2394 (2011).
21. Hijazi, Z. *et al.* Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* **1**, 451–460 (2016).
22. Fordyce, C. B. *et al.* On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* **134**, 37–47 (2016).
23. Steffel, J. & Hindricks, G. Apixaban in renal insufficiency: successful navigation between the Scylla and Charybdis. *Eur. Heart J.* **33**, 2766–2768 (2012).
24. Hohnloser, S. H. *et al.* Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur. Heart J.* **33**, 2821–2830 (2012).
25. Chan, K. E. *et al.* Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *Journal of the American College of Cardiology* **67**, 2888–2899 (2016).
26. Chan, K. E., Edelman, E. R., Wenger, J. B., Thadhani, R. I. & Maddux, F. W. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* **131**, 972–979 (2015).
27. Mavrakanas, T. A., Samer, C. F., Nessim, S. J., Frisch, G. & Lipman, M. L. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **28**, 2241–2248 (2017).
28. Kubitza, D. *et al.* Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* **76**, 89–98 (2013).
29. Intagliata, N. M. *et al.* Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig. Dis. Sci.* **61**, 1721–1727 (2016).

30. Hum, J., Shatzel, J. J., Jou, J. H. & Deloughery, T. G. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur. J. Haematol.* **98**, 393–397 (2017).
31. Kubitzka, D., Becka, M., Zuehlsdorf, M. & Mueck, W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* **47**, 218–226 (2007).
32. Upreti, V. V. *et al.* Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* **76**, 908–916 (2013).
33. Frost, C. E. *et al.* Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Clinical Pharmacokinetics* **54**, 651–662 (2015).
34. Kubitzka, D., Becka, M., Roth, A. & Mueck, W. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Journal of Clinical Pharmacology* **53**, 249–255 (2013).
35. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants - PubMed.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433148/>.
36. Reilly, P. A. *et al.* The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *Journal of the American College of Cardiology* **63**, 321–328 (2014).
37. Drouet, L., Bal dit Sollier, C., Steiner, T. & Purruicker, J. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: When is it appropriate and which methods should be used? *International Journal of Stroke* **11**, 748–758 (2016).
38. Pollack, C. V. *et al.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *The New England Journal of Medicine* **377**, 431–441 (2017).

39. Netgen. Gestion péri-interventionnelle des «nouveaux» anticoagulants oraux directs. *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-416/Gestion-peri-interventionnelle-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-directs>.
40. Comparison of Methods to Determine Rivaroxaban anti-factor Xa activity - Thrombosis Research. [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(14\)00626-4/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(14)00626-4/fulltext).
41. Ten Cate, H., Henskens, Y. M. & Lancé, M. D. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vascular Health and Risk Management* **13**, 457–467 (2017).
42. Godier, A., Martin, A.-C. & Rosencher, N. ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : NOUVEAUX ANTAGONISTES ET RÉVERSION EN URGENCE. 10.
43. Samama, M. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique* **2019**, 2–6 (2019).
44. Rosenthal, A. J. *et al.* Is malnutrition overdiagnosed in older hospitalized patients? Association between the soluble interleukin-2 receptor and serum markers of malnutrition. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* **53**, M81-86 (1998).
45. Masson, E. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/151380/pharmacocinetique-chez-le-sujet-age>.
46. Woodruff, A. E., Wovkulich, M. M., Mogle, B. T. & Hassan, A. K. Association between prothrombin time and bleeding in hospitalized patients receiving rivaroxaban. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* **75**, 1783–1789 (2018).
47. Hankey, G. J. *et al.* Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* **45**, 1304–1312 (2014).

48. Gui, Y. *et al.* The impact of renal function on efficacy and safety of new oral anticoagulant in atrial fibrillation patients. *Medicine (Baltimore)* **98**, (2019).
49. Fox, K. A. A. *et al.* Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal* **32**, 2387–2394 (2011).
50. Yao, X., Shah, N. D., Sangaralingham, L. R., Gersh, B. J. & Noseworthy, P. A. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* **69**, 2779–2790 (2017).
51. Baglin, T. *et al.* Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* (2013) doi:10.1111/jth.12149.
52. Okumura, K. *et al.* Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2012883.
53. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation - American Journal of Cardiology. [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(12\)01065-X/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(12)01065-X/fulltext).
54. Patel, M. R. *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **365**, 883–891 (2011).
55. Granger, C. B. *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* **365**, 981–992 (2011).
56. Bouvenot, G., Bounhoure, J.-P., Montastruc, J.-L. & Vacheron, A. Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO). *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* **198**, 1157–1195 (2014).

57. Kirchhof, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* **50**, e1–e88 (2016).
58. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **361**, 2671–2675 (2009).
59. Giugliano, R. P. *et al.* Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **369**, 2093–2104 (2013).
60. Eriksson, B. I. *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *The New England Journal of Medicine* **358**, 2765–2775 (2008).

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)