



HAL
open science

**Toxidermies et prurit sous anticoagulants oraux directs
(AOD) pris en charge dans les services de
dermato-allergologie participant au groupe FISARD
(French Investigators for Skin Adverse Reactions to
Drugs)**

Laurie Gosse

► **To cite this version:**

Laurie Gosse. Toxidermies et prurit sous anticoagulants oraux directs (AOD) pris en charge dans les services de dermato-allergologie participant au groupe FISARD (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs). Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03109412

HAL Id: dumas-03109412

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03109412v1>

Submitted on 13 Jan 2021

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

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



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

Toxidermies et prurit sous anticoagulants oraux directs (AOD) pris en charge dans les services de dermato-allergologie participant au groupe FISARD (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs)

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 18 Décembre 2020

Par Madame Laurie GOSSE

Née le 13 février 1993 à Roussillon (38)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de DERMATOLOGIE & VÉNÉRÉOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur RICHARD Marie-Aleth

Président

Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal

Assesseur

Madame le Professeur GAUDY-MARQUESTE Caroline

Assesseur

Madame le Docteur VALOIS Aude

Directeur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

Toxidermies et prurit sous anticoagulants oraux directs (AOD) pris en charge dans les services de dermato-allergologie participant au groupe FISARD (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs)

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 18 Décembre 2020

Par Madame Laurie GOSSE

Née le 13 février 1993 à Roussillon (38)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de DERMATOLOGIE & VÉNÉRÉOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur RICHARD Marie-Aleth

Président

Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal

Assesseur

Madame le Professeur GAUDY-MARQUESTE Caroline

Assesseur

Madame le Docteur VALOIS Aude

Directeur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	1 - Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	2 - Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller	3 - Pr. Philippe BERBIS
	4 - Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

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

1er cycle : **Madame Estelle**
2ème cycle : **BOISSIER 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	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCES Yves
	ASSADOURIAN Robert		FRANCOIS Georges
	AUFFRAY Jean-Pierre		FUENTES Pierre
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GABRIEL Bernard
	AZORIN Jean-Michel		GALINIER Louis
	BAILLE Yves		GALLAIS Hervé
	BARDOT Jacques		GAMERRE Marc
	BARDOT André		GARCIN Michel
	BERARD Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BERGOIN Maurice		GAUTHIER André
	BERLAND Yvon		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUBE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARPIN Denis		LOUCHET Edmond
	CHARREL Michel		LOUIS René
	CHAUVEL Patrick		LUCIANI Jean-Marie
	CHOUX Maurice		MAGALON Guy
	CIANFARANI François		MAGNAN Jacques
	CLAVERIE Jean-Michel		MALLAN- MANCINI Josette
	CLEMENT Robert		MALMEJAC Claude
	COMBALBERT André		MARANINCHI Dominique
	CONTE-DEVOLX Bernard		MARTIN Claude
	CORRIOL Jacques		MATTEI Jean-François
	COULANGE Christian		MERCIER Claude
	DALMAS Henri		METGE Paul
	DE MICO Philippe		MICHOTEY Georges
	DESSEIN Alain		MILLET Yves
	DELARQUE Alain		MIRANDA François
	DEVIN Robert		MONFORT Gérard
	DEVRED Philippe		MONGES André
	DJIANE Pierre		MONGIN Maurice
	DONNET Vincent		MONTIES Jean-Raoul
	DUCASSOU Jacques		NAZARIAN Serge
	DUFOUR Michel		NICOLI René
	DUMON Henri		
	ENJALBERT Alain		

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES 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	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

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

2015

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

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	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>GUY'S 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	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

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

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
 FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

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

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
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

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

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

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

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

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

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

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

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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)

CARDIOLOGIE 5102

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 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)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS 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)

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)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

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

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

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

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

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)

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)

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

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

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

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)

DUSI

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

GENETIQUE 4704

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

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

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

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

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)

IMMUNOLOGIE 4703**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

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

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

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

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

MEDECINE GENERALE 5303**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

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

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

NEPHROLOGIE 5203

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 01/10/2019)

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

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

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

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

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

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

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)

OPHTALMOLOGIE 5502

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

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

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

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

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

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

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

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

PHYSIOLOGIE 4402

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

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

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

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

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

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

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

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

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

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

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

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

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

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

UROLOGIE 5204

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

REMERCIEMENTS

A LA PRESIDENTE DU JURY

Madame la Professeur Marie-Aleth RICHARD

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre confiance et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Je vous remercie pour vos conseils toujours avisés tout au long de mon internat, pour vos enseignements et votre disponibilité.

Soyez assurée de mes sentiments respectueux et dévoués.

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Pascal CHANEZ

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury de thèse.

Recevez ici l'expression de mes respectueux sentiments et l'assurance de ma grande admiration.

Madame la Professeur Caroline GAUDY

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je te remercie pour ton expérience transmise durant mes stages de dermatologie.

J'admire ton parcours médical.

Sois assurée de mon profond respect.

A MA DIRECTRICE DE THESE

Madame le Docteur Aude VALOIS

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse.

Je te remercie pour ton implication et ton soutien constant et pour toutes les connaissances que tu m'as transmises en dermato allergologie.

Je te remercie pour ta bienveillance et ta disponibilité sans faille.

Je te souhaite le meilleur pour les années à venir.

Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

A CEUX QUI ONT MARQUE MON PARCOURS MEDICAL

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude aux Professeurs qui m'ont accompagnée et formée à la médecine pendant mon internat :

Monsieur le Professeur Jean-Jacques **GROB**,

Monsieur le Professeur Philippe **BERBIS**,

Monsieur le Professeur Emmanuel **DELAPORTE**,

Monsieur le Professeur Jean-Jacques **MORAND**,

Monsieur le Professeur **LAGIER**,

Monsieur le Professeur Philippe **BROUQUI**,

Soyez assurés, Messieurs les Professeurs, de mon profond respect.

Je tiens également à remercier tous les médecins que j'ai eu le plaisir de côtoyer et qui ont participé à ma formation:

Au Docteur Sandrine **MONESTIER**, au Docteur Stéphanie **MALLET**, au Docteur Benoît **STERLING**, du service de dermatologie de l'Hôpital Timone pour tout ce que vous m'avez appris durant cet internat, pour votre disponibilité.

Au Docteur Florent **AMATORE**, au Docteur Marie **AYMONIER**, au Docteur Michael **BENZAQUEN**, au Docteur Céline **CLEVY**, au Docteur Audrey **CHAMBELLAND**, au Docteur Laura **TROIN**, au Docteur Quentin **MAGIS** qui m'ont appris la dermatologie au quotidien, je vous remercie pour votre gentillesse et votre appui.

Au Docteur Thierry **BOYE**, pour vos enseignements durant ce stage à Toulon.

Au Docteur Safia **ABED** pour ton accompagnement et ta bienveillance au quotidien pendant mes 6 mois à Toulon

Au Docteur Carole **ELDIN**, au Docteur Morgane **MAILHE**, au Docteur Nadim **CASSIR** pour ces 6 mois d'infectiologie à l'IHU qui m'ont beaucoup appris, je vous en remercie.

A MA FAMILLE

A mon **père**, mon modèle depuis l'enfance, qui m'a toujours accompagnée et poussée jusqu'à la réussite.

A ma **mère**, que j'admire tant pour sa bienveillance, sa douceur, et son amour sans faille envers ses enfants. Merci d'avoir toujours été là pour nous.

A mon **petit frère**, Arnaud, avec qui j'ai grandi et suis devenue celle que je suis. Je te remercie pour ta joie de vivre, ton humour, ton soutien.

A ma petite sœur, **Lydie**, la poupette qui devient grande et bientôt adulte. Merci pour cette fraîcheur que tu as apportée dans notre famille.

A **Alexandre**, mon futur mari, mon amour, toujours à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments. Je te remercie pour ton soutien et ta confiance en moi, pour toutes ces années passées ensemble. Tu me combles de bonheur un peu plus chaque jour.

A mes **Grands-parents**, toujours présents à mes côtés depuis le berceau.

A ma **Marraine, mon oncle, mes cousins et cousines**, que je vois trop peu, et à qui je tiens beaucoup.

A **Valérie et Pascal**, qui m'ont accueillie dans leur famille comme leur fille.

A **Alizée, Freddy, Yann, et Giulia** ma seconde famille.

A **Milou**, le plus beau des bichons.

A MES AMIS

A **Johanna**, mon amie d'enfance, qui me connaît par cœur et que je n'ai jamais perdue de vue.

A mes amis depuis toujours, **Morgane et Johan**, pour tous ces moments de bonheur passés à vos côtés depuis le lycée. Merci à **Gaël et Maëlle** d'avoir rejoint la troupe.

A ma bande de « zouzes »,

A **Camille** dite « caca », tu es une de mes amies les plus sincères, merci d'être la pour moi depuis toutes ces années.

A **Pauline** dite « popo », derrière ce visage d'enfant, on retrouve une fille courageuse et forte. Merci pour cette amitié en or depuis maintenant presque 10 ans.

A **Sophie** dite « melki » toujours à contre courant, tu animes toujours nos retrouvailles de ta philosophie et de ton énergie pour lesquelles on t'aime tant.

A **Joanna** dite « jojo », sous cet air timide se cache une fille drôle, attachante et vraie, que j'admire beaucoup.

A **Anaïs** dite « le kaki » ta bienveillance et ta générosité te font rayonner, même depuis la Réunion.

A **Claire** dite « carlota », toujours au courant des dernières nouveautés musicales ou instagram, tu n'es jamais à court de bonne humeur, un véritable baume au cœur.

A **Laura** dite « lebair », la plus grande du groupe (même si c'était pas difficile) mais surtout une grande sentimentale, toujours à l'écoute de celles qu'elle aime.

La faculté et l'armée nous ont fait nous rencontrer mais je sais que jamais je ne vous perdrai.

A tous ces week-ends de retrouvailles qui me rappellent à quel point vous me manquez.

A ma team dermato, **Mathilde, Bérangère, Shannon**, pour cette belle promo que nous formons, pour ces week-end du love, et ces séminaires toujours très sérieux.

A **Thibaud, Sébastien, Jean, Théo, Maxime, Thibault**, pour combler de bonheur mes amies.

A **Madeleine**, pour ces 7 mois d'anapath passés à tes côtés, ils me manquent et j'y retournerais sans hésiter.

A **Arthur**, pour tes plats épicés (sans trop de gingembre) et tes histoires à mourir de rire.

A **Maxou**, pour ce binôme de choc durant mon 1^{er} semestre, pour ces soirées raclettes et nos chants marseillais dans les rues de Marseille.

A mes co-internes **Antoine C, Jessica, Emily, Emilie, Antoine A et Marvin**, devenus mes amis. Pour tous ces bons moments passés à vos côtés, que ce soit à l'hôpital ou en soirée, et tous ceux à venir.

A **Farid**, et **Benjamin**, pour tous ces fous rires, pour votre bonne humeur au quotidien et vos mises au point culture.

A **Eva**, pour ces 6 mois passés ensemble à Nord, pour ces discussions maillots de bains, ces cafés et petit-déjeuner dans le bureau.

A **Julia**, pour cette colocation improvisée, pour ta présence réconfortante, ta gentillesse et l'attention que tu m'as portée durant ces 2 dernières années.

A **Clément**, pour ces moments partagés, et tes conseils avisés en tant que 1^{er} auteur dans le New England.

A **Soso et Robin**, pour nos années lyonnaises et ce beau séjour en Corse.

A **Chloé et Vassou**, pour ces belles vacances ensemble, ces « dimanches hors la loi » pour m'avoir accueillie chez vous, quand j'étais sans logis.

A **Carole**, pour ces 5 mois passés à Toulon, pour le fameux cake au citron, la découverte de la rue des Arts, du Barrio et bien sûr des chicken wings .

A **Caro et Marty**, pour toutes ces soirées au bord de la piscine, avec des bêtises parfois traumatiques.

A **Anne-Claire et Gégé**, pour ces repas et soirées passés ensemble, pour ces barbecues sous la pluie, pour ces balades avec Tango, et vos conseils canins.

A **Stacy et Clément**, toujours présents et accueillants pour nos week-ends parisiens, j'ai hâte que l'on puisse vous revoir dans le Sud.

A **Aurore et Paul**, pour toutes soirées passées ensemble, pour les virées plage à Sanary.

A **Laure et Rory**, pour tous ces bons moments passés, et les prochains à venir, sans oublier le vin de citron.

A **Aurélien et Emilie**. Merci Aurélien de veiller sur Alex la semaine, et de me le rendre le week end. Merci Emilie pour ton énergie et tes légendaires « Hey Guys »

Toxidermies et prurit sous anticoagulants oraux directs (AOD) pris en charge dans les services de dermato-allergologie participant au groupe FISARD (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs).

Laurie Gosse¹, Angèle Soria², Olivia Bauvin³, Delphine Viard⁴, François Delon⁵, Annick Barbaud², Florence Tetart³, Jean Jacques Morand¹ et Aude Valois¹
Avec le groupe FISARD

¹ Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne, Toulon, Service de dermatologie

² Sorbonne Université, Hôpital Tenon AP-HP, Paris, Service de dermatologie et allergologie

³ Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, Service de dermatologie

⁴ Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Centre régional de Pharmacovigilance de Nice, Service de pharmacologie

⁵ Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique des Armées, Marseille

Mots-clés : Anticoagulants Oraux Directs (AOD) ; Prurit ; Toxidermie ; Apixaban ; Dabigatran ; Rivaroxaban

Résumé

Introduction. - Trois « anticoagulants oraux directs » (AOD) sont commercialisés en France depuis 2008 : les inhibiteurs directs des facteurs IIa (dabigatran) et les inhibiteurs des facteurs Xa (rivaroxaban et apixaban). Leur prescription est de plus en plus importante en raison de leur facilité d'utilisation et de leur bonne tolérance. Nous nous sommes intéressés aux manifestations cutanées secondaires à la prise d'AOD.

Matériels et méthodes. - Une étude rétrospective multicentrique descriptive étudiait l'ensemble des patients adressés dans les services de dermato allergologie, appartenant au groupe FISARD (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs) pour une suspicion de prurit ou de toxidermie induits par les AOD. L'objectif principal était de décrire ces manifestations cutanées survenant sous AOD puis de détailler les résultats des tests allergologiques réalisés et les stratégies thérapeutiques mises en œuvre.

Résultats. - Douze patients étaient inclus dans 3 services différents. Les effets secondaires cutanés retrouvés chez nos patients étaient des prurits (5), des exanthèmes maculo-papuleux (3), des eczémas (3) et une urticaire. Par ailleurs, les tests allergologiques réalisés étaient dans la plupart des cas négatifs ou non pertinents.

Conclusion. - Les données de notre étude sont concordantes avec celles de la pharmacovigilance avec comme 2 principaux effets secondaires cutanés les prurits et les exanthèmes maculo papuleux. Un changement de classe d'AOD permettrait d'après la littérature et nos données d'obtenir une évolution favorable des lésions, sans réalisation systématique de tests allergologiques, dont la place reste à démontrer. Le prurit reste un cas particulier car il pourrait s'autonomiser malgré les différents relais thérapeutiques.

Skin adverse reactions to direct oral anticoagulants in patients referred to dermatology-allergology departments of the FISARD group (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs)

Laurie Gosse¹, Angele Soria², Olivia Bauvin³, Delphine Viard⁴, François Delon⁵, Annick Barbaud²,
Florence Tetart³, Jean Jacques Morand¹ and Aude Valois¹

With the FISARD group

¹ Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne, Toulon, Service de dermatologie

² Sorbonne Université, Hôpital Tenon AP-HP, Paris, Service de dermatologie et allergologie

³ Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, Service de dermatologie

⁴ Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Centre régional de Pharmacovigilance de Nice, Service de pharmacologie

⁵ Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique des Armées, Marseille

Keywords: direct oral anticoagulants (DOACs); rivaroxaban; apixaban; dabigatran; cutaneous side effect; pruritus.

Abstract

Introduction: Three "direct oral anticoagulants" (DOACs) have been marketed in France since 2008: direct factor IIa inhibitors (dabigatran) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban). Their frequency of prescription are increasing due to their ease of use and good tolerance. We were interested in the skin adverse reactions to DOACs.

Materials and methods: A multicentre retrospective descriptive study assessed all the patients referred to dermatology-allergology departments belonging to the FISARD group (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs) for suspected drug eruption or pruritus induced by DOACs. The main objective was to describe these cutaneous manifestations occurring in patients on DOACs, then detail the results of the skin tests and the therapeutic strategies implemented.

Results: Twelve patients were included in 3 different departments. The cutaneous adverse effects were pruritus (5), maculopapular exanthema (3), eczema (3) and urticaria. In addition, most of the skin tests (5 patients tested) were negative or irrelevant.

Conclusion: Like pharmacovigilance data, the 2 main symptoms were pruritus and maculopapular exanthema in our study. According to the literature and our data, a switch of DOAC class would allow a favourable outcome for the lesions, without systematically performing skin tests. These need to be confirmed. Pruritus remains a special case because it could become independent, despite the different therapeutic switches.

Sommaire

I- INTRODUCTION	2
1. Contexte	2
2. Enjeux	2
3. Objectifs	3
II- MATERIELS ET METHODES	3
1. Description de l'étude	3
2. Population étudiée, critères d'inclusion et exclusion et données recueillies	3
3. Validation éthique de l'étude	4
III- RESULTATS	5
1. Manifestations cutanées sous AOD.....	5
2. Tests allergologiques et prise en charge.....	6
IV- DISCUSSION	8
1. Revue de la littérature et de la pharmacovigilance.....	8
2. Pharmacologie.....	13
3. Conduite à tenir	17
V- CONCLUSION.....	18
VI- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	19
VII – ANNEXES	23
VIII- ABREVIATIONS	27

I- INTRODUCTION

1. Contexte

Arrivés sur le marché en France en 2008, 3 « Nouveaux anticoagulants oraux » (NACO) ou « anticoagulants oraux directs » (AOD) sont actuellement commercialisés : les inhibiteurs directs des facteurs IIa ou dabigatran et les inhibiteurs des facteurs Xa : rivaroxaban et apixaban. Leur première utilisation fut validée dans la prévention des événements thromboemboliques veineux lors des chirurgies de la hanche et du genou. Leur prescription fut ensuite élargie en 2011 et 2012 à la prévention et au traitement des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes avec une fibrillation auriculaire non valvulaire (1). Une extension d'AMM fut également accordée aux AOD concernant la prévention et le traitement des manifestations thromboemboliques veineuses, hors contexte chirurgical. En bloquant l'activité enzymatique des facteurs et non leur synthèse comme les anti vitamine K (AVK), leur effet est immédiat et ne requiert plus d'instauration d'anticoagulation injectable comme auparavant. Par conséquent, cela implique leur prescription quotidienne de plus en plus préférée aux AVK. Les ventes des AOD ont ainsi progressé très rapidement depuis leur mise sur le marché. Dans le dernier rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) d'avril 2014, leur consommation est passée de 1 million de Dose Définie Journalière (DDJ) en 2009 à 117 millions en 2013 (2). Lorsque l'on consulte au mois d'août 2020 la base de données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), *VigiLyze*, concernant les manifestations cutanées induites par les AOD, on retrouve 9557 cas déclarés sous rivaroxaban, 7164 cas sous apixaban et 4084 cas sous dabigatran, depuis leur mise sur le marché. En France, 679 cas ont été rapportés pour le rivaroxaban, 460 pour l'apixaban et 204 pour le dabigatran.

2. Enjeux

Ces éruptions semblent rares en comparaison aux effets secondaires hémorragiques des AOD : 90 263 cas avec le rivaroxaban, 30 093 cas avec l'apixaban et 34 664 cas avec le dabigatran d'après le HLG (High Level Group Terms) Vascular Haemorrhagic Disorder. Malgré le nombre significatif de manifestations cutanées dans la base de données *Vigilyze*, très peu de cas sont décrits dans la littérature.

En 2019, une étude française de Maura *et al* (3) a étudié les effets secondaires principaux non hémorragiques des AOD à partir des données de la pharmacovigilance avec un risque relatif de manifestations cutanées évaluées à 1,1 (95% CI 0,98-1,2) pour le dabigatran et le rivaroxaban. La physiopathologie de ces manifestations cutanées n'a pas été encore déterminée. Des essais randomisés ont évalué les effets secondaires des AOD de manière exhaustive, mais portaient peu d'attention aux toxicités cutanées telles que le prurit et les toxidermies.

3. Objectifs

Pour décrire et comprendre ces manifestations cutanées, nous proposons une étude rétrospective multicentrique descriptive permettant d'étudier l'ensemble des patients adressés dans les services de dermato allergologie, du groupe FISARD (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs) pour une suspicion de prurit ou de toxidermie induits par les AOD. L'objectif principal était de décrire ces patients. Les objectifs secondaires étaient de détailler les résultats des tests allergologiques et les stratégies thérapeutiques mises en œuvre.

II- MATERIELS ET METHODES

1. Description de l'étude

Une étude descriptive multicentrique rétrospective, basée sur l'analyse de données issues de questionnaires (Annexe 1) recueillis dans les 21 centres français du groupe FISARD, était menée.

2. Population étudiée, critères d'inclusion et exclusion et données recueillies

Les patients de plus de 18 ans ayant consulté dans un centre de dermato allergologie appartenant au groupe FISARD du 01/01/2008 au 29/02/2020 pour des réactions induites par les AOD étaient inclus. Pour chaque patient, étaient recueillis des données démographiques, cliniques et les examens complémentaires réalisés. Leur information individuelle était faite

par les différents centres investigateurs. Les données provenaient exclusivement des questionnaires remplis à partir des dossiers médicaux des patients. Les tests cutanés comprenaient toujours des prick tests. Ils ont été réalisés suivant la méthode du «prick-in-prick» à l'aide d'une micro-lancette (Stallerpoint[®], Stallergenes-Greer) et ont été lus à 20 minutes et 48h après la piqûre. Pour le prurit et les manifestations cutanées retardées, les prick tests ont été précédés de patch tests pour chaque AOD (comprimé tel quel et comprimé dilué à 30% dans la vaseline). Les tests allergologiques cutanés ont suivi les recommandations du groupe de l'ENDA (European Network of Drug Allergy)

3. Validation éthique de l'étude

Cette étude non interventionnelle est conforme à l'article 54 de la Loi informatique et Liberté, Loi 78-17 du 6 janvier 1978, modifiée et respecte la méthodologie référence MR-004 de la CNIL. Elle est déclarée sous le numéro 2213188. Les patients éligibles étaient informés de l'étude par une note d'information envoyée par mail avec accusé de réception. Une traçabilité était réalisée au sein du centre investigateur. Chaque sujet pouvait exercer son droit de retrait et refuser que ses données biomédicales soient exploitées auprès de la personne contact indiquée dans la note d'information reçue (Annexe 2). La table de correspondance numéro-identité du patient était conservée dans les centres investigateurs, afin de pouvoir supprimer les données adéquates en cas de réception d'une demande d'opposition. Lors de la publication des résultats, les données étaient anonymisées et agrégées. L'étude était validée en comité d'éthique le 08/09/2020.

III- RESULTATS

1. Manifestations cutanées sous AOD

Du 01/01/2008 au 29/02/2020, 12 patients étaient inclus sur 3 sites différents. Les caractéristiques de ces patients et leurs symptômes sont rapportées dans le tableau 1.

Tableau 1- Données recueillies des patients

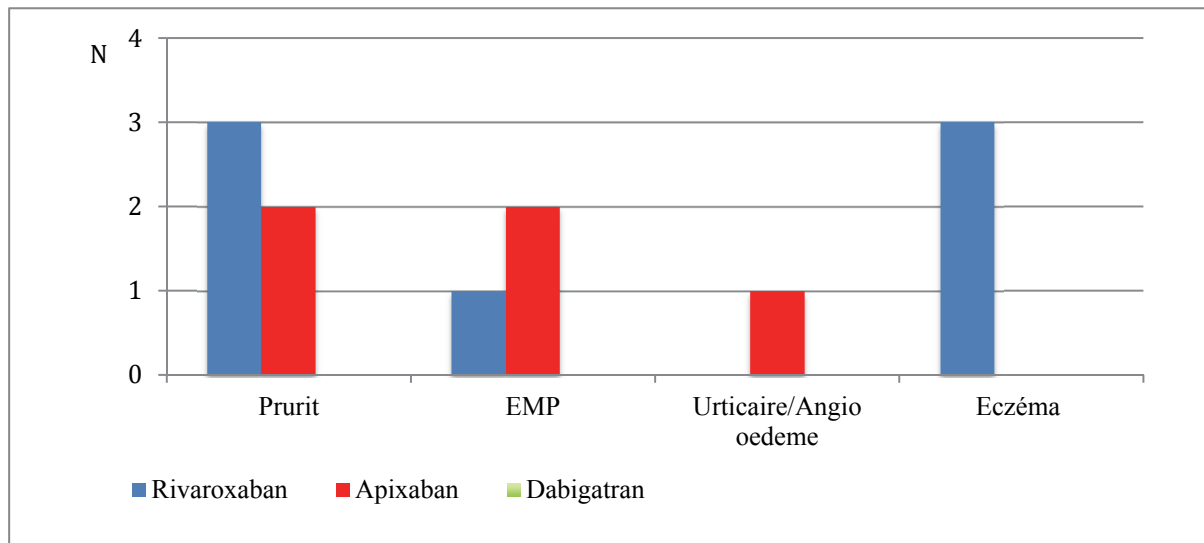
N= 12	
Données démographiques :	
• Sexe Féminin	7
• Age médian lors de la survenue des symptômes	72,5
• Nombre de patients par centre	
<i>HIA Sainte Anne Toulon</i>	8
<i>CHU Rouen</i>	1
<i>CHU Tenon Paris</i>	3
• Nombre de centre n'ayant déclaré aucun cas	18
Anticoagulants oraux directs concernés	
• Rivaroxaban	7
• Apixaban	5
• Dabigatran	0
Indication du traitement anticoagulant	
• MTEV	2
• FA	6
• Syndrome de Sneddon	3
• Endoprothèse aortique	1
Manifestations cutanées sous AOD	
• Prurit	5
• EMP	3
• Urticaire	1
• Eczéma	3

N: Nombre de patient, **HIA** Hôpital d'Instruction des Armées, **CHU** Centre Hospitalier et Universitaire, **MTEV** : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse, **FA** : Fibrillation auriculaire, **EMP** Exanthème maculo papuleux

Les 2 principales manifestations cutanées sous AOD étaient le prurit et les exanthèmes maculo papuleux (EMP). Trois patients présentaient un EMP. Leurs délais d'apparition variaient de 20 jours chez un patient de 71 ans sous rivaroxaban à 3 semaines et 1 mois chez des patients de 87 et 80 ans sous apixaban. Quatre patients âgés de 37, 44, 62, 75 avaient un prurit à respectivement 1 mois pour les 2 premiers, 3 semaines et 2 ans après le début du traitement par

AOD. Concernant le 5eme patient âgé de 83 ans, nous n'avions pas le délai d'apparition des symptômes. Une patiente de 61 ans consultait pour une urticaire aiguë 15 jours après l'introduction d'apixaban. Des patients de 48, 85 et 86 ans développaient des dermatoses eczématiformes, respectivement à 3 semaines, 2 mois et 6 mois du début du traitement. La répartition des manifestations cutanées selon les AOD est représentée dans la figure 1.

Figure 1. Répartition des manifestations cutanées selon les AOD



N: Nombre de patient, **EMP:** Exanthème maculo papuleux

2. Tests allergologiques et prise en charge

Les tests allergologiques étaient réalisés chez 5 patients.

Exanthèmes maculo papuleux

Deux patients sur 3 avec un EMP avaient des tests allergologiques. Un patient avait l'ensemble de ses tests négatifs et bénéficiait d'un relais du rivaroxaban pour de l'apixaban avec une évolution favorable. Une patiente avait des patch-tests négatifs mais de façon surprenante un prick-test positif en lecture immédiate pour un autre AOD que celui impliqué (dabigatran au lieu d'apixaban). Aucun relais n'était réalisé chez cette patiente devant l'absence d'indication. Le dernier patient de 87 ans, avait une réintroduction accidentelle du traitement, avant la réalisation des tests allergologiques, provoquant un nouvel EMP. Le diagnostic de toxidermie non sévère sous apixaban était confirmé. Le traitement était relayé par héparine avec une bonne évolution.

Urticaire

Concernant la réaction immédiate de type urticaire sous apixaban, les prick tests réalisés étaient également négatifs. L'évolution était favorable après un relais par AVK.

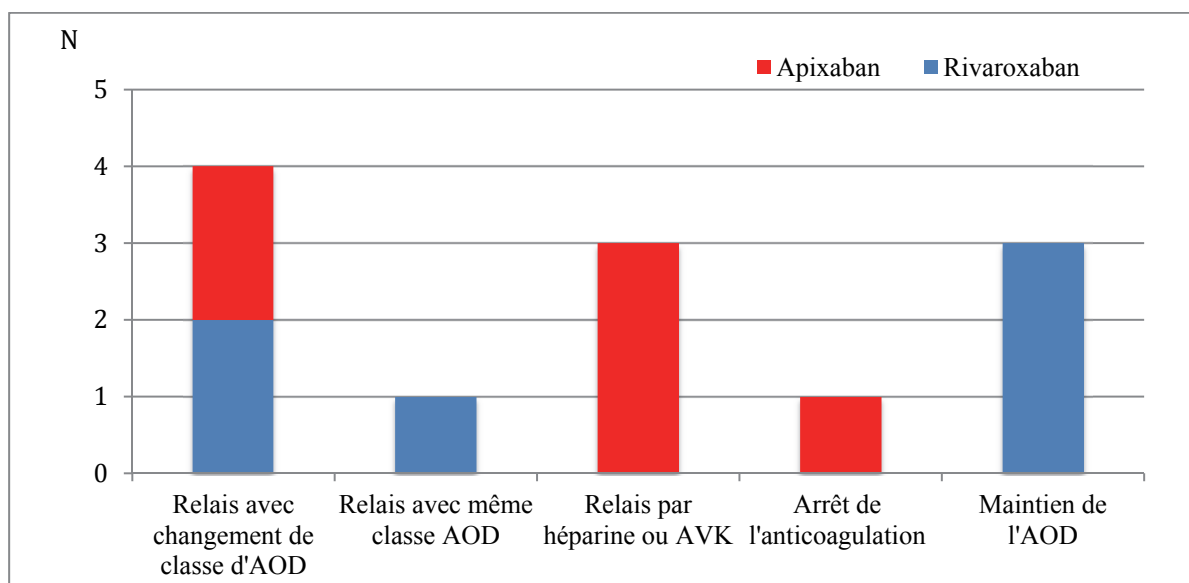
Prurit

Concernant les 5 patients atteints de prurit, 1 seul patient bénéficiait de tests allergologiques. Les patch-tests pour les 3 molécules étaient négatifs et le prick-test au médicament imputable, l'apixaban, était positif en lecture à 48 h. Chez tous les patients, un relais était réalisé. Parfois, plusieurs relais étaient nécessaires. En effet, un patient sous apixaban présentait une persistance du prurit après relais par dabigatran puis une évolution favorable après la prise d'AVK. De même, un patient sous apixaban, présentait une persistance du prurit après relais par rivaroxaban puis la disparition des symptômes après la prise de dabigatran. Chez un 3^{ème} patient, son prurit disparaissait suite au relais du rivaroxaban pour du dabigatran. Enfin, 2 patientes atteintes d'un syndrome de Sneddon, ne nécessitaient pas d'arrêt de traitement et ont été prises en charge par des dermocorticoïdes.

Eczéma

Un patient ayant présenté un eczéma sous AOD avait des tests allergologiques négatifs. Deux patients avec un eczéma nummulaire sous rivaroxaban constataient une disparition de leurs lésions après un relais par dabigatran. Une patiente avec une dermatose eczématiforme poursuivait le traitement sous dermocorticoïdes et PUVAthérapie.

Figure 2. Relais réalisés avec succès lors des toxidermies et prurit sous rivaroxaban et apixaban



N: Nombre de patient, **AOD:** Anticoagulants Oraux Directs, **AVK:** Anti Vitamine K

IV- DISCUSSION

1. Revue de la littérature et de la pharmacovigilance

En dehors des études de mise sur le marché, cette étude décrit le plus grand effectif de patients présentant des manifestations cutanées non hémorragiques sous AOD. En effet, environ 40 articles traitent de ces effets secondaires. Cependant, du fait de son caractère rétrospectif, certaines données pouvaient manquer, comme certains tests allergologiques. L'effectif faible de cette étude est probablement lié à un biais de sélection via les centres de recrutement. D'autres spécialistes (cardiologues, médecins généralistes) sont confrontés à ces manifestations. Il convient donc d'être prudent concernant nos résultats.

a) Données des études lors de la mise sur le marché

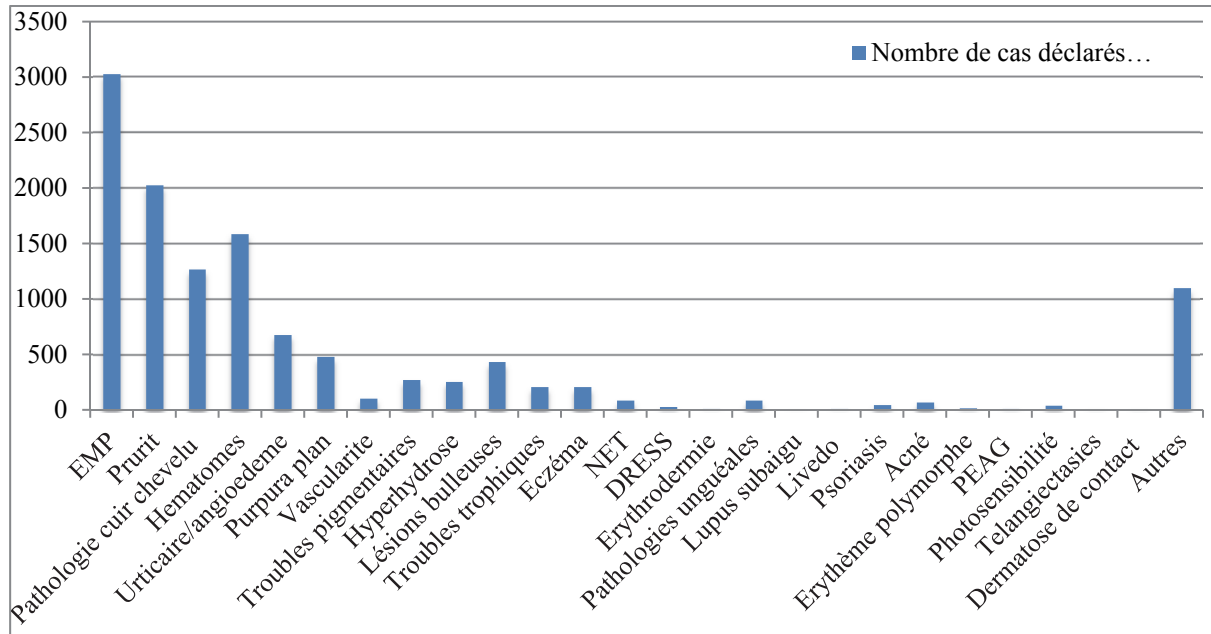
Des études lors de la mise sur le marché des AOD, sur de larges populations de patients, rapportaient des manifestations cutanées. En 2008, dans les études RECORD 1 à 3 (4–6), comparant le rivaroxaban à l'énoxaparine dans les chirurgies de la hanche et du genou, parmi les 4487 patients traités par rivaroxaban, 3,5% avaient des effets secondaires d'ordre cutané. En 2011, Patel *et al.* dans l'étude ROCKET-AF (7) comparant le rivaroxaban à la warfarine, décrivait des réactions d'hypersensibilité isolées chez les 7111 patients du groupe traités par rivaroxaban. Étaient rapportées des manifestations cutanées de type : toxidermie (0,03%), vascularite cutanée (0,01%), érythème polymorphe (0,01%), éruption cutanée exfoliative (0,01%) et anaphylaxie ou choc anaphylactique (0,01%). En 2009, dans l'étude RE-LY (8) comparant le dabigatran à la warfarine, les hypersensibilités sous dabigatran de type urticaire, rash cutané, prurit et réactions anaphylactiques concernaient moins de 0,1% des patients. Cependant, lors de la surveillance mise en place après sa mise sur le marché, on constate que les effets secondaires cutanés sont notifiés avec une incidence bien plus élevée de 5,3% (9). Les manifestations cutanées sous AOD ne sont probablement pas négligeables et pourraient donc être sous estimées.

b) La base de données *Vigilyze*

La base de pharmacovigilance, *Vigilyze* (10), regroupe l'ensemble des manifestations cutanées déclarées au niveau mondial depuis la mise sur le marché des AOD. *VigiLyze* concerne uniquement les pays qui participent au programme de l'OMS pour le suivi international des médicaments. Concernant le rivaroxaban, 9557 cas étaient déclarés (figure 3), pour l'apixaban, 7164 cas (figure 4), et pour le dabigatran, 4084 cas (figure 5).

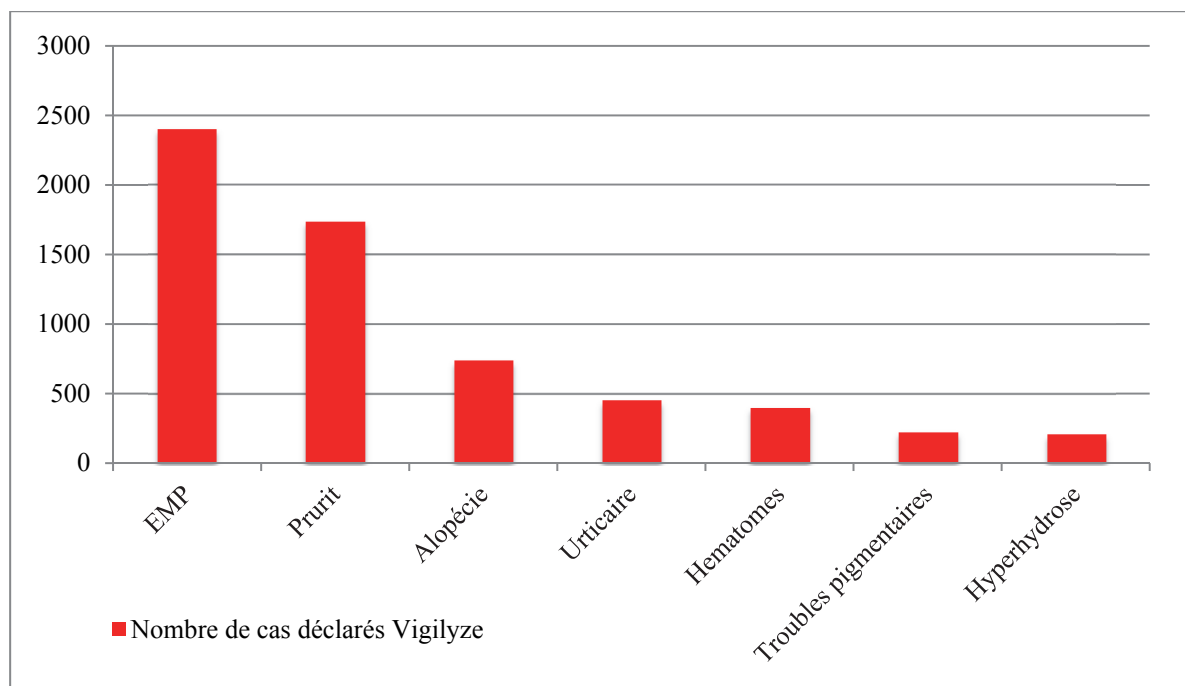
Avec les AVK, mis sur le marché en France depuis les années 90, il y avait au total 13 300 cas de manifestations cutanées rapportées dans *VigiLyze* (1480 cas pour la fluindione et 9623 cas pour la warfarine). Il y a probablement un biais de déclaration car les AOD sont de nouvelles molécules beaucoup plus surveillées.

Figure 3. Manifestations cutanées déclarées à *Vigilyze* sous rivaroxaban



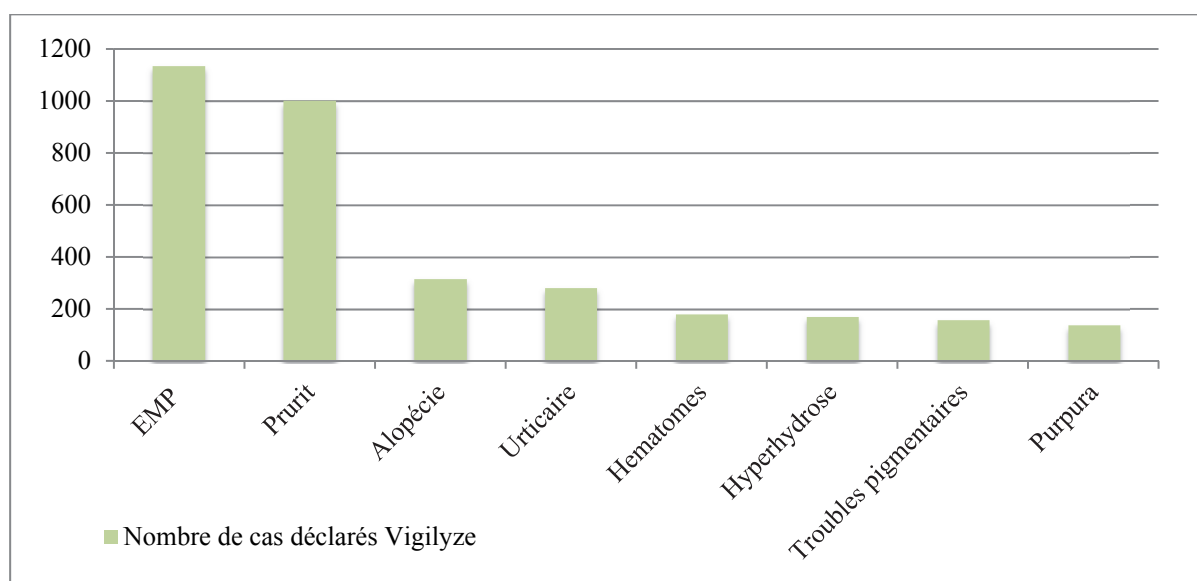
EMP: Exanthème maculopapuleux, **NET:** Nécrolyse Epidermique Toxique, **DRESS:** Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, **PEAG:** Pustulose Erythemateuse Aigue Généralisée

Figure 4 Manifestations cutanées déclarées à *Vigilyze* sous apixaban



EMP: Exanthème maculopapuleux

Figure 5 Manifestations cutanées déclarées à *Vigilyze* sous dabigatran



EMP: Exanthème maculo papuleux

Les données de cette étude sont similaires à celles de *Vigilyze*. La molécule la plus représentée est bien le rivaroxaban. Le dabigatran semble effectivement donner moins de manifestations cutanées, ce qui explique l'absence de cas dans notre étude. Ces données sont probablement liées à leur fréquence de prescription (le rivaroxaban étant le plus prescrit des AOD et le dabigatran le moins prescrit). Les EMP et le prurit sont les principaux symptômes retrouvés. Les vascularites sont en nombre limités pour les 3 molécules. Elles ne représentent que 6,1% des lésions décrites sous rivaroxaban et 3,3% sous dabigatran.

c) Données de la littérature (tableau 2)

Réactions d'hypersensibilité cutanée de type I

Dans l'étude de Connolly *et al* (11) de juillet 2019, sur 267 681 patients traités par AOD (rivaroxaban, apixaban ou dabigatran) 249 cas présentaient un angioœdème. En comparaison aux nombres d'angioœdèmes sous warfarine, les auteurs ne trouvaient pas d'augmentation significative. Un cas était rapporté par Altin *et al* (10) chez un patient de 66 ans ayant présenté une urticaire associée à un angioœdème après 4 prises de rivaroxaban. Cette réaction semble donc rare dans la littérature. Dans notre étude, nous avons un cas d'urticaire sous apixaban 15 jours après son introduction.

Réactions d'hypersensibilité cutanée de type III

Parmi les réactions cutanées de type III retrouvées dans la littérature, 6 cas de vascularites sous rivaroxaban étaient décrits depuis 2016 avec un délai d'apparition de 4 à 90 jours. Une évolution favorable était rapportée chez l'ensemble de ces patients après relais du traitement anticoagulant par enoxaparine (2 patients), apixaban (1 patient), edoxaban (AOD anti Xa non commercialisé en France) (1 patient) ou warfarine (1 patient) (11–16). Sous apixaban, un cas de vascularite confirmé histologiquement était décrit 10 jours après son introduction. L'évolution clinique était finalement favorable après un traitement par corticothérapie générale et un relais par rivaroxaban (17). Sous dabigatran, 4 cas de vascularites apparaissaient dans les 3 à 17 jours après l'introduction du dabigatran (11,18–20). L'évolution clinique était favorable après un relais par edoxaban, apixaban ou enoxaparine. Nous n'avons pas recensé de cas de vascularite parmi nos patients malgré leur nombre important dans la littérature. Ceci est concordant par rapport aux données de la pharmacovigilance. Il semble exister une surexpression des cas rapportés dans la littérature. Par ailleurs, un cas de maladie sérique 10 jours après l'introduction de rivaroxaban chez un patient de 61 ans est également décrit par Snyder *et al* (21).

Réactions d'hypersensibilité cutanée de type IV

Sous rivaroxaban, depuis 2012, 5 cas d'exanthème maculo papuleux présentaient un délai d'apparition variant de 1 à 15 jours. L'évolution était favorable chez l'ensemble de ces patients après un relais par enoxaparine pour 4 d'entre eux et un relais par apixaban pour le 5^{ème} (12–16). Sous dabigatran, 4 exanthèmes maculo papuleux étaient rapportés depuis 2010 durant les 15 premiers jours de traitement. Les patients étaient améliorés après un relais par AVK (17–20). Sous apixaban, Cortellini *et al* (21) décrivait un cas de dermatose eczématiforme 7 jours après son introduction. Le patient avait déjà présenté auparavant une hypersensibilité retardée à l'edoxaban.

Quelques cas de toxidermies sévères sous AOD sont rapportés dans la littérature. Depuis 2015, 2 cas de DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) sous rivaroxaban apparaissaient dans un délai de 10 jours à 6 semaines. Une bonne évolution clinique était rapportée après arrêt complet du traitement anticoagulant pour l'un et relais par warfarine pour l'autre. (22,23) Un cas de nécrolyse épidermique toxique (NET) chez un patient de 36 ans était décrit par Pathania *et al*. (24). Tsoumpri *et al* (25) en rapportait un second sous dabigatran chez une patiente de 86 ans, 24 jours après l'introduction du traitement.

Autres réactions cutanées

Le prurit est l'une des manifestations cutanées les plus fréquentes que ce soit dans la littérature ou dans la base de données OMS. Trois cas isolés de prurit sous rivaroxaban étaient rapportés avec un délai d'apparition de quelques heures à 8 jours (26,27). L'évolution clinique était favorable chez ces patients exceptés chez les 2 cas rapportés par Nassif *et al* (26) pour lesquels le prurit persistait malgré un relais par apixaban. Ces manifestations sont concordantes avec nos données. Celles-ci nous font supposer que les prurits induits sous AOD pourraient s'autonomiser et qu'un changement de classe d'AOD serait indiqué. Cependant, chez 3 de nos patients, la poursuite du traitement était possible sous traitement symptomatique. La possibilité de continuer le traitement et la persistance du prurit malgré certains relais seraient en faveur d'un mécanisme non immuno-allergique. Le prick test positif chez notre patiente ayant nécessité un relais par AVK, remet en cause cette hypothèse. Une étude complémentaire est nécessaire. Des manifestations cutanées plus rares étaient également décrites dans la littérature. Sous rivaroxaban, étaient décrits un cas de lupus érythémateux subaigu (28) et une éruption bulleuse pemphigoïde like. (29). Sous apixaban, Veliyeva *et al* (30) rapportait une éruption palmo plantaire psoriasiforme à 3 jours de son introduction avec une évolution favorable à l'arrêt. Sous dabigatran, Schleichert *et al* (31) décrivait une éruption pustuleuse palmo plantaire chez une patiente de 71 ans après 2 prises de traitement dont l'évolution était favorable après relais par enoxaparine.

Tableau 2- Synthèse des cas rapportés d'hypersensibilité cutanée sous AOD

Classification	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Gell et Coombs			
Type I	2 Urticaires/ Angio-œdème (11,32)	< 1% (11)	<0,1% (8)
		<u>1 Urticaire</u>	
Type III	6 Vascularites (11-16)	1 Vascularite (40)	4 Vascularites (33,41-43)
	1 Maladie sérique (39)		
Type IV	6 + <u>1</u> EMP (12-16,44)	1 Eruption palmo plantaire psoriasiforme (30)	4 EMP (17-20)
	2 DRESS (22,23)	1 Dermatose eczématiforme (21)	1 Eruption palmo- plantaire pustuleuse (31)
	1 NET (24)	<u>2 EMP</u>	1 NET (25)
	<u>3 Eczéma</u>		
Prurit	4 + <u>3</u> (26,27,44,45)	<u>2</u>	1 (8)

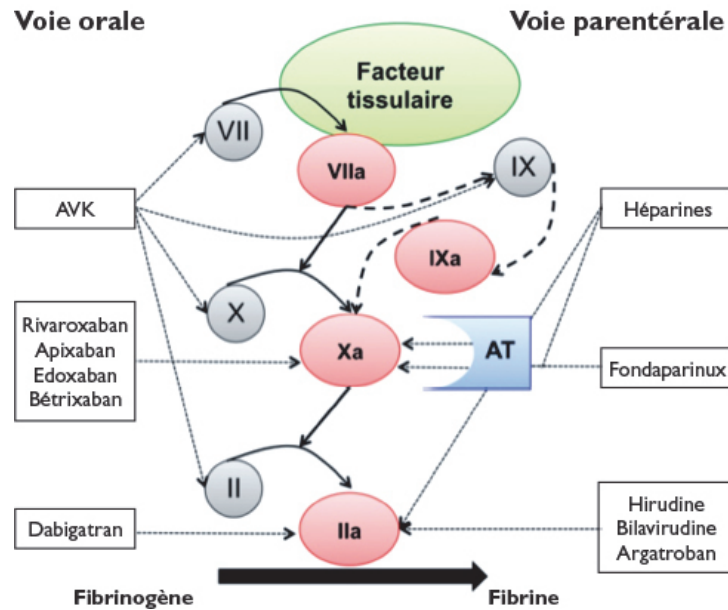
Données de notre cohorte de patient

EMP: Exanthème maculo papuleux, **NET:** Nécrolyse Epidermique Toxique, **DRESS:** Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

2. Pharmacologie

La coagulation regroupe l'ensemble des phénomènes permettant de solidifier le clou plaquettaire en créant un caillot de fibrine qui obturera définitivement la brèche vasculaire. Le but de la coagulation est de transformer le fibrinogène en une substance insoluble appelée fibrine sous l'action de la thrombine (IIa). Cette formation de fibrine correspond à la fin d'une longue cascade enzymatique nommée cascade de la coagulation.

Figure 6- Cascade de la coagulation et traitements anticoagulants



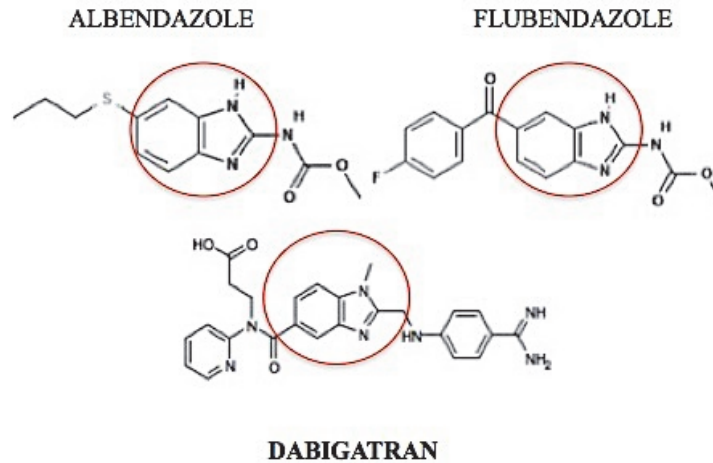
Les inhibiteurs directs de la thrombine (IIa)

Plusieurs molécules ont été développées pour cibler et inactiver de façon spécifique l'enzyme clé de la coagulation, la thrombine (IIa). Le dabigatran étexilate est une molécule sous forme de prodrogue qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale, le dabigatran étexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran dans le plasma et dans le foie. C'est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine. Cette dernière permettant la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche la formation de caillot.

Le dabigatran présente comme nom chimique :

3-{{(2-{{(4-{{N'-[(hexyloxy)carbonyl]carbamimidoyl} phényl)amino)méthyl}-1-méthyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl}(2-pyridinyl)amino}propanoate d'éthyle et appartient à la famille des benzimidazoles comme l'albendazole et le flubendazole.

Figure 7. Représentation chimique et comparaison du dabigatran, flubendazole et albendazole



Les Inhibiteurs directs du facteur Xa

Le facteur Xa occupe une place centrale dans le système de la coagulation. En effet, son inhibition interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban et l'apixaban sont les premiers inhibiteurs directs et sélectifs du facteur Xa, sans activité sur la thrombine et sont directement actifs *per os*.

L'apixaban possède comme nom chimique 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide et appartient à la famille des pyrazolopyridines.

Le rivaroxaban de son nom chimique 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide appartient à la famille des oxazolidinones, comme le linezolide ou le tedizolide. La recherche de réactions croisées entre ces molécules serait nécessaire (figure 9)

Figure 8. Représentation chimique de l'apixaban

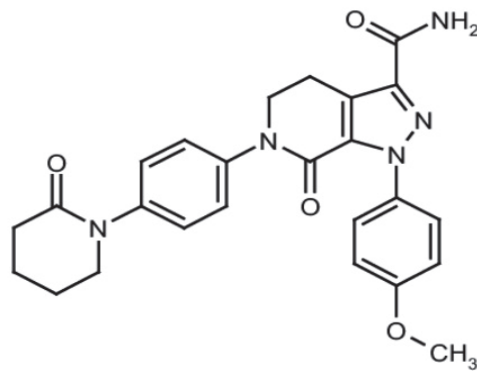
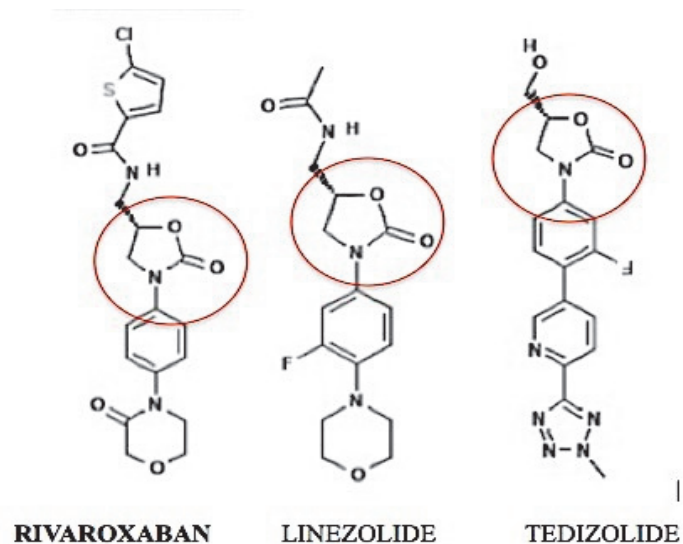


Figure 9. Représentation chimique et comparaison du rivaroxaban, linezolid et tedizolide



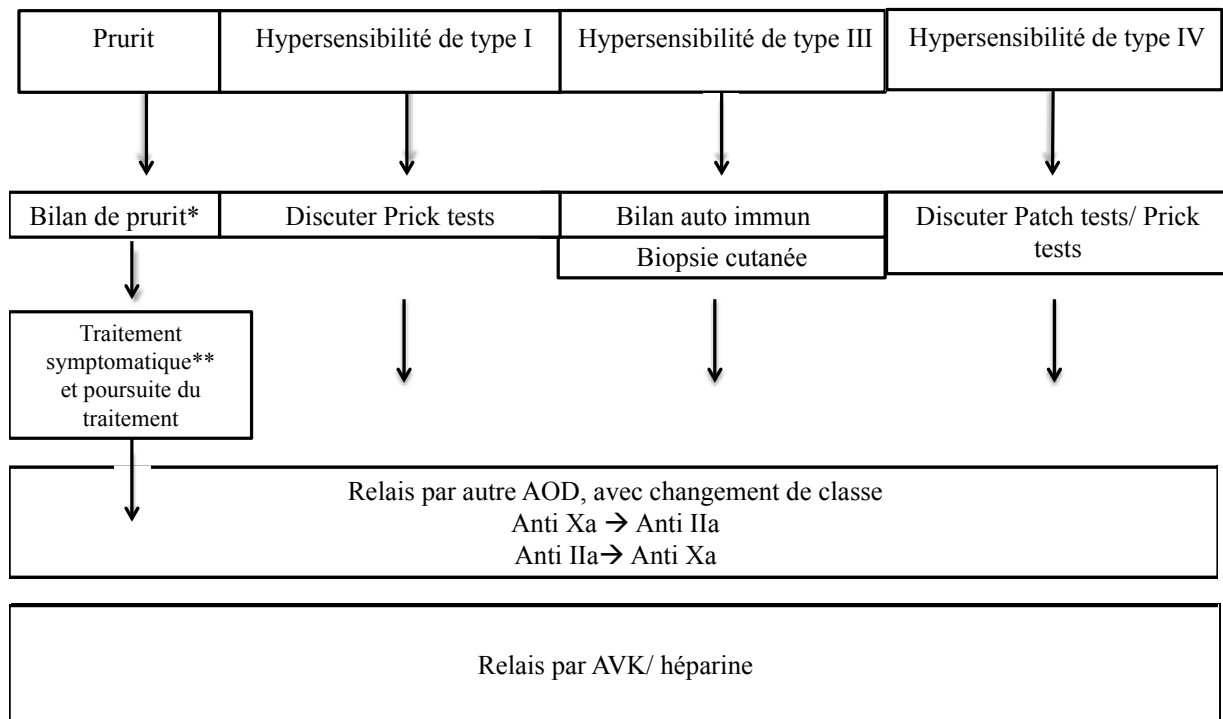
Lorsque l'on compare les structures chimiques de ces 3 AOD, il n'existe aucun groupe commun pouvant expliquer des réactions cutanées croisées.

3. Conduite à tenir

Concernant l'ensemble des toxidermies sous AOD, dans notre cohorte ou dans la littérature, lorsqu'un changement d'AOD a été effectué, l'évolution était toujours favorable. Il n'existe donc pas d'argument pour des réactions croisées entre les différents inhibiteurs du facteur Xa et ceux du facteur IIa. Cependant, ceci n'est pas vérifié chez les patients atteints de prurits induits par les AOD. Plusieurs cas, dans notre cohorte ou dans la littérature, relatent la nécessité de plusieurs relais. Un changement de classe d'AOD ou le passage aux AVK était nécessaire pour obtenir une diminution du prurit, parfois sans disparition complète. Les tests semblent peu rentables que ce soit concernant les toxidermies ou les prurits. Dans la littérature, ces tests ne sont pas rapportés et leur intérêt semble pauvre au vu de nos résultats mais qui ne concernent que 5 patients. Une étude complémentaire avec un plus grand effectif serait nécessaire pour conclure.

Nous proposons une conduite à tenir face à ces toxidermies et prurits sous AOD aux vues des données de la littérature et de notre étude (figure 10).

Figure 10. Proposition d'une conduite à tenir face aux manifestations cutanées sous AOD



* Numération Formule Sanguine, plaquettes, ionogramme, créatinine, bilan hépatique, TSH, bilan martial, LDH, Glycémie à jeun, sérologies VIH, VHB VHC +/- imagerie thoracique et abdomino pelvienne

** Dermocorticoïdes, émoullients

V- CONCLUSION

Cette étude observationnelle rétrospective multicentrique a inclus 12 patients adressés pour des réactions cutanées secondaires à la prise d'AOD. Nos données sont concordantes avec celles de la pharmacovigilance. Les principaux effets secondaires cutanés retrouvés sont les prurits et les exanthèmes maculo papuleux. De façon surprenante les données de la revue de la littérature montrent une surreprésentation des cas rapportés de vascularites induites par les AOD par rapport au nombre de cas déclarés à la pharmacovigilance.

L'ensemble de ces données fait suspecter que ces manifestations restent rares malgré leur utilisation croissante.

Par ailleurs, la place des explorations dermato allergologiques reste à démontrer. Très peu d'articles en ont réalisé. Dans notre étude, les résultats de nos patch-tests et prick tests pour les AOD étaient négatifs ou non pertinents.

Concernant la conduite à tenir face à ces manifestations cutanées, notre étude et les données de la littérature orienteraient vers un changement de classe d'AOD pour obtenir une évolution favorable des lésions. Nous conseillons ainsi comme alternative aux anticoagulants anti Xa les anticoagulants anti IIa et inversement. Cependant, les patients qui développent un prurit peuvent avoir une autonomisation de ce dernier. Le changement de classe d'AOD voire le relais pour un autre anticoagulant (AVK ou héparine) ne permettait pas toujours d'amélioration. Nous supposons que cette conduite à tenir est déjà réalisée par les cardiologues, ce qui pourrait expliquer le faible effectif de notre étude, malgré un nombre de cas déclarés à la pharmacovigilance d'allure significatif. Une étude plus large avec les cardiologues et les médecins généralistes pourrait être conduite.

VI- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Les anticoagulants oraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
2. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjO6vG2qbPoAhXNzYUKHSDRBSEQFjAAegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F61981%2F795269%2Fversion%2F2%2Ffile%2FANSM-rapport_NACOs-avril%2B2014.pdf&usg=AOvVaw3znJFEPFNXuMb1mNdAq6LI
3. Maura G, Billionnet C, Alla F, Gagne JJ, Pariente A. Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases. *Pharmacotherapy*. 2018;38(1):6-18.
4. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2765-75.
5. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2008;372(9632):31-9.
6. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2776-86.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
9. Carli G, Farsi A, Chiarini F, Lippolis D, Cortellini G. Hypersensitivity reactions to non-vitamin K oral anticoagulants - a review of literature and diagnostic work-up proposal. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51(1):7-14.

10. WHO | The WHO Programme for International Drug Monitoring [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/National_PV_Centres_Map/en/
11. Connolly JG, Schneeweiss S, Glynn RJ, Gagne JJ. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Angioedema: A Cohort and Case-Crossover Study. *Drug Saf.* 2019;42(11):1355-63.
12. Rudd KM, Panneerselvam N, Patel A. Rash associated with rivaroxaban use. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2018;75(6):347-9.
13. Sasson E, James M, Russell M, Todorov D, Cohen H. Probable Rivaroxaban-Induced Full Body Rash: A Case Report. *J Pharm Pract.* 2018;31(5):503-6.
14. Chiasson C-O, Canneva A, Roy F-O, Doré M. Rivaroxaban-Induced Hypersensitivity Syndrome. *Can J Hosp Pharm.* 2017;70(4):301-4.
15. Vernon HM, Nielsen AK, O'Bryan EC. Hypersensitivity reaction after administration of rivaroxaban (Xarelto). *Am J Emerg Med.* 2016;34(7):1325.e1-2.
16. Yates J, Choudhry M, Keys G. A case report describing a suspected rivaroxaban hypersensitivity reaction in a surgical patient. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(2):159-61.
17. Eid TJ, Shah SA. Dabigatran-induced rash. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2011;68(16):1489-90.
18. Whitehead H, Boyd JM, Blais DM, Hummel J. Drug-induced exanthem following dabigatran. *Ann Pharmacother.* 2011;45(10):e53.
19. To K, Reynolds C, Spinler SA. Rash associated with dabigatran etexilate. *Pharmacotherapy.* 2013;33(3):e23-27.
20. Cucurull i Canosa J, Vega-Molpeceres S, Just Sarobe M, Escoda García M. Dabigatran induced exanthema. *Rev Clin Esp.* 2010;210(11):590-1.
21. Cortellini G, Rossi F, Lippolis D, Cortellini F, Gavioli B, Ballardini G. Delayed hypersensitivity to new oral anticoagulants. Demonstration of cross reactivity for the drug category and definition of non-irritant concentrations for patch tests. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019;51(1):38-40.
22. Barrett P, Vuppalanchi R, Masuoka H, Chalasani N. Erratum to: Severe Drug-Induced Skin and Liver Injury from Rivaroxaban. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):2210.

23. Radu C, Barnig C, de Blay F. Rivaroxaban-Induced Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(2):124-6.
24. Pathania YS, Budania A. Rivaroxaban induced necrolytic acral erythema. *Postgrad Med J*. 2019;95(1128):563.
25. Tsoumpris A, Tzimas T, Gkabrelas K, Akritidis N. Iron complex, dabigatran and toxic epidermal necrolysis syndrome: a case-report. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(2):177-8.
26. Nassif D, Weatherton N, Nassif A. Medication-Induced Pruritus From Direct Oral Anticoagulants. *Fed Pract Health Care Prof VA DoD PHS*. 2017;34(12):36-7.
27. Aguilar-Shea AL, Gallardo-Mayo C. Pruritus and rivaroxaban. *Semergen*. 2018;44(4):e96-7.
28. McCarthy S, Foley CC, Dvorakova V, Heffron CCBB, Murphy M. A case of rivaroxaban-induced subacute lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017;31(1):e58-9.
29. Ferreira C, Oliveira A, Furtado A, Rocha N, Ribeiro JA. Bullous Pemphigoid-like Skin Eruption during Treatment with Rivaroxaban: A Clinical Case Study. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2018;5(3):000724.
30. Veliyev V, Özmen İ, Yaşar S, Gürsoy E, Köklü M, Çelik M. A rare side effect seen due to the use of apixaban: Palmoplantar psoriasiform drug eruption. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(3):213-5.
31. Schleichert R, Goldner R, Dickfeld T. Palmoplantar pustular eruption due to dabigatran. *Cutis*. 2016;97(5):E10-11.
32. Altin C, Ozturkeri OAY, Gezmis E, Askin U. Angioedema due to the new oral anticoagulant rivaroxaban. *Ann Card Anaesth*. 2014;17(2):173-4.
33. Lee HL, Kim L, Kim CW, Kim JS, Nam HS, Ryu JS. Case of both rivaroxaban- and dabigatran-induced leukocytoclastic vasculitis, during management of pulmonary thromboembolism. *Respir Med Case Rep*. 2019;26:219-22.
34. Sainz-Gaspar L, Pita da Veiga G, Suárez-Peñaranda JM, Vázquez-Veiga H, Sánchez-Aguilar D. Leukocytoclastic vasculitis associated with rivaroxaban. *Int J Dermatol*. 2018;57(5):622-4.
35. Chung EY, Chen J, Roxburgh S. A Case Report of Henoch-Schonlein Purpura and IgA Nephropathy Associated With Rivaroxaban. *Nephrol Carlton Vic*. 2018;23(3):289-90.

36. Hasbal NB, Baştürk T, Koç Y, Sahutoğlu T, Bayrakdar Çağlayan F, Ünsal A. Leukocytoclastic Vasculitis Associated with a New Anticoagulant: Rivaroxaban. *Turk J Haematol Off J Turk Soc Haematol*. 2017;34(1):116-7.
37. Dean R, Messer AM, Pickett M, Jahan-Tigh R. A case of leukocytoclastic vasculitis caused by novel anticoagulant rivaroxaban. *Dermatol Online J*. 2017;23(11).
38. Chaaya G, Jaller-Char J, Ghaffar E, Castiglioni A. Rivaroxaban-induced leukocytoclastic vasculitis: A challenging rash. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(6):577-8.
39. Snyder DJ, Matusik FB. Rivaroxaban-induced serum sickness after total knee arthroplasty. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2015;72(18):1567-71.
40. Nasir UB, Kumar A, Easwar A. Apixaban Causing Leukocytoclastic Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1744-5.
41. An J, Garje R, Wanat KA, Leone JP. Dabigatran-related leukocytoclastic vasculitis. *BMJ Case Rep*. 2017;2017.
42. Potolidis E, Mandros C, Kotsa K, Mitsiou E, Potolidis D, Fanourgiakis P. Dabigatran Associated Leukocytoclastic Vasculitis. *Case Rep Med*. 2015;2015:616109.
43. Cakmak MA, Sahin S, Cinar N, Karsidag S. Adverse skin reaction caused by dabigatran. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(18):2595.
44. Gorzelak-Pabiś P, Duraj I, Szlagowska L, Ciastkowska A, Broncel M. Comparison of the safety of rivaroxaban versus dabigatran therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek*. 2014;37(221):261-4.
45. The EINSTEIN Investigators*. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510.

VII – ANNEXES

Annexe 1- Questionnaire de recueils de données

3 premières lettres du nom :

1^{ère} lettre du prénom :

Age :

Sexe : F M

Centre :

Le nouvel anticoagulant concerné :

Rivaroxaban (Xarelto) Apixaban (Eliquis) Dabigatran (Pradaxa)

Indication du traitement par NACO :

MTEV AFCA Valve cardiaque Autre :

Manifestations cliniques induites par les NACO :

Prurit Si oui : diffus Localisé

EMP DRESS

urticaire ; angioedème

NET Autre

Autres médicaments imputés :

La prise en charge :

- Arrêt du NACO suspecté : Oui Non
- Si oui :
 - Switch pour un autre NACO : oui non
 - Si oui :
 - Lequel : Rivaroxaban (Xarelto) Apixaban (Eliquis)
 Dabigatran (Pradaxa)
 - Disparition de la symptomatologie : oui non
 - Si oui, délai < 1 mois entre 1 et 6 mois > 6 mois
 - Aggravation des symptômes : oui non
 - Si non :
 - Pour un AVK : oui non
 - Pour une héparine : oui non
 - Disparition de la symptomatologie : oui non
 - Si oui, délai < 1 mois entre 1 et 6 mois > 6 mois
 - Aggravation des symptômes : oui non
 - Arrêt de toute anticoagulation : oui non
 - Si non :
 - Disparition de la symptomatologie : oui non
 - Si oui, délai < 1 mois entre 1 et 6 mois > 6 mois
 - Aggravation des symptômes : oui non

Bilan allergologique

	Patch tests		Prick tests		Réintroduction
	48h	96h	20min	tardif	
Rivaroxaban (Xarelto)					
Apixaban (Eliquis)					
Dabigatran (Pradaxa)					

Biopsie cutanée : oui non

Résultats :

Annexe 2- Notice d'information des patients

Note d'information TOX AOD – 2020HJ09

version 1.0 du 30/07/2020

NOTE D'INFORMATION

Toxidermies aux anticoagulants oraux directs (AOD) pris en charge dans les services de dermato-allergologie participant au groupe FISARD (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs)

Madame, Monsieur,

Vous avez consulté entre le 1er janvier 2008 et le 29 février 2020 pour une suspicion d'effet indésirable dermatologique à un médicament anticoagulant d'action directe (apixaban, rivaroxaban ou dabigatran).

Une étude nationale décrivant les effets indésirables dermatologiques (prurits et toxidermies) de ces traitements a été initiée, dans le but de mieux connaître ces effets indésirables pour adapter au mieux la prise en charge thérapeutique des patients.

Cette note d'information vous détaille en quoi consiste cette étude, promue par la Direction centrale du Service de santé des armées (SSA).

Vous pourrez prendre le temps de lire et comprendre ces informations, de réfléchir à votre participation, et demander au responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris (voir contact à la fin du document).

Comment se déroulera cette étude ?

Votre médecin recueillera des données cliniques et les résultats de vos tests allergiques sur un formulaire de recueil standardisé et anonyme, ayant comme seuls identifiants le nom de l'hôpital et un numéro d'ordre d'inclusion dans l'étude. La correspondance entre votre identité et ce numéro ne sera pas fournie à la personne en charge d'analyser les données.

Le fait que vous soyez inclut dans cette étude n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge médicale habituelle.

La fiche de recueil sera envoyée au centre investigateur coordonnateur, l'hôpital d'instruction des armées Saint-Anne. L'investigateur coordonnateur de l'étude, en charge de sa supervision est le Dr Aude Valois. Les personnes responsables de l'analyse des données n'auront pas connaissance de votre identité. Ces personnes n'auront pas accès à votre identité. Pour rappel, les informations recueillies sont strictement confidentielles.

Que vont devenir vos données recueillies pour la recherche ?

Un traitement anonymisé de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte. Ces données seront identifiées par un identifiant constitué de l'hôpital ou vous effectué votre suivi et d'un numéro d'ordre d'inclusion. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises, à d'autres entités du SSA.

Le responsable du traitement des données pour le Service de santé des armées est la Directrice centrale du SSA.

Les résultats de cette étude pourront être présentés dans des congrès scientifiques ou faire l'objet de publication dans des revues médicales spécialisées. A aucun moment votre identité n'apparaîtra dans ces communications.

Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Cette recherche, promue par la Direction Centrale du SSA, n'entre pas dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine conformément au Code de la santé publique, et entre dans le cadre de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, et du règlement général sur la protection des données (articles 6.1.f, 9.2.j et l'article 14 si rétroactif).

Cette recherche a obtenu l'avis d'un comité d'éthique.

Vous pouvez participer à une autre recherche. Vous ne recevrez aucune indemnisation pour cette étude.

Quels sont vos droits ?

Vous pouvez vous opposer librement à la participation à cette étude. Cette opposition n'a pas à être justifiée et n'aura aucun impact sur votre prise en charge médicale. Si vous souhaitez vous opposer à votre participation, il suffit d'écrire un courrier au contact indiqué à la fin du document.

Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur votre prise en charge éventuelle par un médecin, la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre. Votre participation comme votre refus n'aura aucun impact sur votre carrière ou votre aptitude professionnelle.

Votre collaboration à cette étude n'entraînera aucune participation financière de votre part, conformément à la loi. Tous les frais sont pris en charge par le promoteur de cette étude ou ses structures déléguées.

Conformément aux dispositions de loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés (CNIL - loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée et du règlement général sur la protection des données), vous pouvez accéder aux données vous concernant ou demander leur effacement. Vous disposez également d'un droit d'opposition, d'un droit de rectification et d'un droit à la limitation du traitement de vos données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique et du règlement général sur la protection des données. Ces droits s'exercent auprès la personne qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité (voir encadré ci-dessus)

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits Informatique et Libertés ne sont pas respectés ou que la recherche n'est pas conforme aux règles de protection des données, vous pouvez adresser une réclamation en ligne à la CNIL ou par voie postale.

Si vous en faites la demande vous pouvez être informé(e) des résultats globaux de la recherche à l'issue de celle-ci auprès du médecin investigateur (voir encadré ci-dessus).

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette note d'information. En l'absence de retour de votre part il sera considéré que vous ne vous opposez pas à l'utilisation des données recueillies dans le cadre de cette étude.

**Pour obtenir d'autres informations sur cette recherche,
pour vous opposer à l'utilisation de vos données ou pour disposer des résultats globaux de
l'étude vous pouvez contacter :**

Nom du médecin investigateur du centre :

Téléphone :

Adresse du centre investigateur :
.....
.....
.....
.....

VIII- ABREVIATIONS

ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AOD :	Anticoagulants Oraux Directs
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
AVK :	Anti Vitamine K
CHU :	Centre Hospitalo-Universitaire
CNIL :	Commission Nationale de l'Information et des Libertés
DDJ :	Dose Définie Journalière
DRESS:	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EMP :	Exanthème maculopapuleux
FA :	Fibrillation Auriculaire
FISARD:	French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs
HIA :	Hôpital d'Instruction des Armées
HLGT :	High Level Group Terms
LDH :	Lactate Déshydrogénase
MTEV :	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
N :	Nombre de patient
NACO :	Nouveaux Anticoagulants Oraux
NET:	Nécrolyse Epidermique Toxique
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PEAG:	Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée
TSH :	Thyroid-Stimulating Hormone
VHB :	Virus de l'Hépatite B
VHC :	Virus de l'Hépatite C
VIH :	Virus d'Immunodéficience Humaine

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

Toxidermies et prurit sous anticoagulants oraux directs (AOD) pris en charge dans les services de dermato-allergologie participant au groupe FISARD (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs).

Laurie Gosse¹, Angèle Soria², Olivia Bauvin³, Delphine Viard⁴, François Delon⁵, Annick Barbaud², Florence Tetart³, Jean Jacques Morand¹ et Aude Valois¹
Avec le groupe FISARD

¹ Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne, Toulon, Service de dermatologie

² Sorbonne Université, Hôpital Tenon AP-HP, Paris, Service de dermatologie et allergologie

³ Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, Service de dermatologie

⁴ Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Centre régional de Pharmacovigilance de Nice, Service de pharmacologie

⁵ Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique des Armées, Marseille

Résumé

Introduction. - Trois « anticoagulants oraux directs » (AOD) sont commercialisés en France depuis 2008 : les inhibiteurs directs des facteurs IIa (dabigatran) et les inhibiteurs des facteurs Xa (rivaroxaban et apixaban). Leur prescription est de plus en plus importante en raison de leur facilité d'utilisation et de leur bonne tolérance. Nous nous sommes intéressés aux manifestations cutanées secondaires à la prise d'AOD.

Matériels et méthodes. - Une étude rétrospective multicentrique descriptive étudiait l'ensemble des patients adressés dans les services de dermato allergologie, appartenant au groupe FISARD (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs) pour une suspicion de prurit ou de toxidermie induits par les AOD. L'objectif principal était de décrire ces manifestations cutanées survenant sous AOD puis de détailler les résultats des tests allergologiques réalisés et les stratégies thérapeutiques mises en œuvre.

Résultats. - Douze patients étaient inclus dans 3 services différents. Les effets secondaires cutanés retrouvés chez nos patients étaient des prurits (5), des exanthèmes maculo-papuleux (3), des eczemas (3) et une urticaire. Par ailleurs, les tests allergologiques réalisés étaient dans la plupart des cas négatifs ou non pertinents.

Conclusion. - Les données de notre étude sont concordantes avec celles de la pharmacovigilance avec comme 2 principaux effets secondaires cutanés les prurits et les exanthèmes maculo papuleux. Un changement de classe d'AOD permettrait d'après la littérature et nos données d'obtenir une évolution favorable des lésions, sans réalisation systématique de tests allergologiques, dont la place reste à démontrer. Le prurit reste un cas particulier car il pourrait s'autonomiser malgré les différents relais thérapeutiques.

Mots-clés : Anticoagulants Oraux Directs (AOD) ; Prurit; Toxidermie; Apixaban; Dabigatran; Rivaroxaban

Skin adverse reactions to direct oral anticoagulants in patients referred to dermatology-allergy departments of the FISARD group (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs)

Abstract

Introduction: Three "direct oral anticoagulants" (DOACs) have been marketed in France since 2008: direct factor IIa inhibitors (dabigatran) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban). Their frequency of prescription are increasing due to their ease of use and good tolerance. We were interested in the skin adverse reactions to DOACs.

Materials and methods: A multicentre retrospective descriptive study assessed all the patients referred to dermatology-allergy departments belonging to the FISARD group (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs) for suspected drug eruption or pruritus induced by DOACs. The main objective was to describe these cutaneous manifestations occurring in patients on DOACs, then detail the results of the skin tests and the therapeutic strategies implemented.

Results: Twelve patients were included in 3 different departments. The cutaneous adverse effects were pruritus (5), maculopapular exanthema (3), eczema (3) and urticaria. In addition, most of the skin tests (5 patients tested) were negative or irrelevant.

Conclusion: Like pharmacovigilance data, the 2 main symptoms were pruritus and maculopapular exanthema in our study. According to the literature and our data, a switch of DOAC class would allow a favourable outcome for the lesions, without systematically performing skin tests. These need to be confirmed. Pruritus remains a special case because it could become independent, despite the different therapeutic switches.

Keywords: direct oral anticoagulants (DOACs); rivaroxaban; apixaban; dabigatran; cutaneous side effect; pruritus.