

# TABLE DES MATIERES

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

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ACR** : Arrêt Cardio-Respiratoire

**AINS** : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

**AIT** : Accident Ischémique Transitoire

**ALAT** : Alanine AminoTransférase

**AOD** : Anticoagulant oral direct

**ASAT** : Aspartate AminoTransférase

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**AVK** : Antivitamine K

**CRP** : Protéine C Réactive

**DM** : Données Manquantes

**EP** : Embolie Pulmonaire

**FA** : Fibrillation Atriale

**FXa** : Facteur de la coagulation X activé

**GGT** : Gamma-GlutamylTranspeptidase

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**INR** : International Normalised Ratio

**IPP** : Inhibiteur de la Pompe à Proton

**IRC** : Insuffisance Rénale Chronique

**ISRS** : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine

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

**KS** : Kolmogorov-Smirnov

**MTEV** : Maladie ThromboEmbolique Veineuse

**PgP** : P-glycoprotéine

**TCA** : Temps de Céphaline Activée

**TP** : Temps de Prothrombine

**TVP** : Thrombose Veineuse Profonde

## RESUME

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

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

**Résultats :** Parmi les 74 patients inclus, 25 étaient hypoalbuminémiques. Il n'existait pas de corrélation statistique entre l'activité anti-Xa et l'albuminémie. Les facteurs significativement associés à une activité anti-Xa élevée étaient une insuffisance rénale chronique ( $p=0.026$ ), une augmentation de la créatinine ( $p=0.030$ ) et de l'urée ( $p=0,027$ ), un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc plus élevé ( $p=0.048$ ), une cholestase (élévation des phosphatases alcalines  $p=0,014$  et des gamma-GT  $p=0,039$ ), un syndrome inflammatoire plus important (CRP  $p=0.028$  et fibrinogène  $p=0.032$ ), un TP plus bas ( $p<0,001$ ) et un rapport TCK plasma/témoin plus élevé ( $p=0,004$ ). Tous les patients sous apixaban avec une activité anti-Xa élevée avaient déjà une posologie minimale. Concernant l'analyse de la base nationale de pharmacovigilance, les patients avec hémorragie grave étaient significativement plus souvent traités par apixaban ( $p=0,009$ ) que ceux avec une hémorragie non grave.

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

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

## Introduction

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

Les sujets âgés présentent un risque thrombotique artériel et veineux accru. En effet, la prévalence de la FA est d'environ 10% chez les plus de 75 ans<sup>3</sup>, avec une augmentation du risque d'accident cardio-embolique avec l'âge : 2% chez les patients de moins de 70 ans, 24% chez les patients de 80 à 89 ans et 35% pour les plus de 90 ans.<sup>4-6</sup> De même, l'incidence de la MTEV augmente avec l'âge : 1/1000 pour un premier épisode chez les moins de 50 ans et 6/1000 chez les plus de 80 ans.<sup>7</sup> Ils représentent ainsi une part importante de la population traitée par AVK ou AOD.<sup>8</sup> D'après les données de Consommation Inter-Régimes (base de données de remboursements de soins d'environ 93% de la population française), toutes indications confondues, fin 2016, 1 487 684 patients recevaient un anticoagulant oral. L'âge moyen était de 72,5 ans, avec une proportion de patients de plus de 80 ans supérieure à 30%.

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

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

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

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

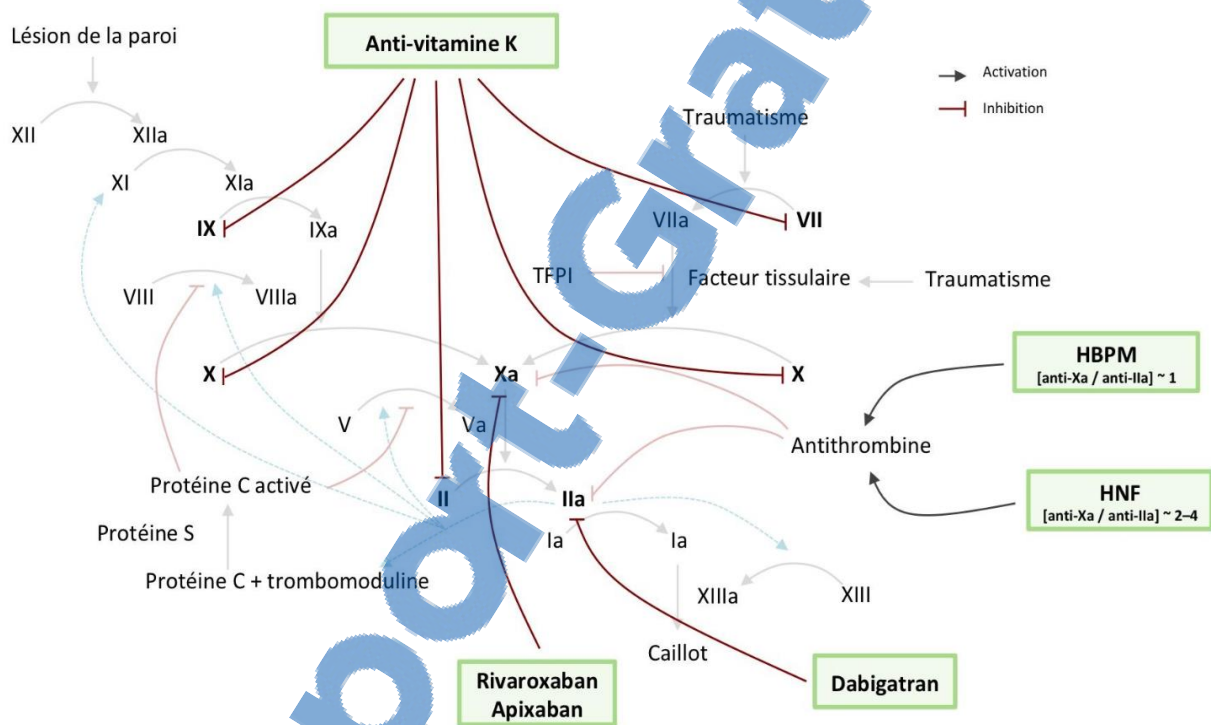
Après un rappel des informations à connaître pour le bon usage de ces molécules, nous présenterons les modalités et résultats de nos analyses.

## Bon usage des inhibiteurs directs du facteur Xa : que retenir

### Mécanisme d'action

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

Figure 1 : Mécanisme d'action des différentes classes d'anticoagulants<sup>1</sup>



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

**Tableau 1** : Effets sur les tests usuels de la coagulation<sup>15</sup>

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

### Indications et posologies

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

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



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

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

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

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

## Principales caractéristiques pharmacocinétiques<sup>16 17</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- ❖ Les patients âgés (> 75ans) traités par rivaroxaban et apixaban présentent des concentrations plasmatiques augmentées d'environ 30 à 50% par rapport à des sujets plus jeunes. Si aucune adaptation de posologie n'est requise avec le rivaroxaban en fonction de l'âge du patient, une adaptation doit être envisagée chez les patients traités par apixaban pour une FA et présentant d'autres facteurs de risque comme mentionnés ci-dessus.
- ❖ Concernant le sexe, l'exposition à l'apixaban est supérieure d'environ 15% chez les femmes par rapport aux hommes mais aucune adaptation posologique n'est recommandée.<sup>33,34</sup> Pour le rivaroxaban, il n'a pas été observé de différence cliniquement pertinente selon le sexe.

#### Mesure de l'activité anti-Xa

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

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

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

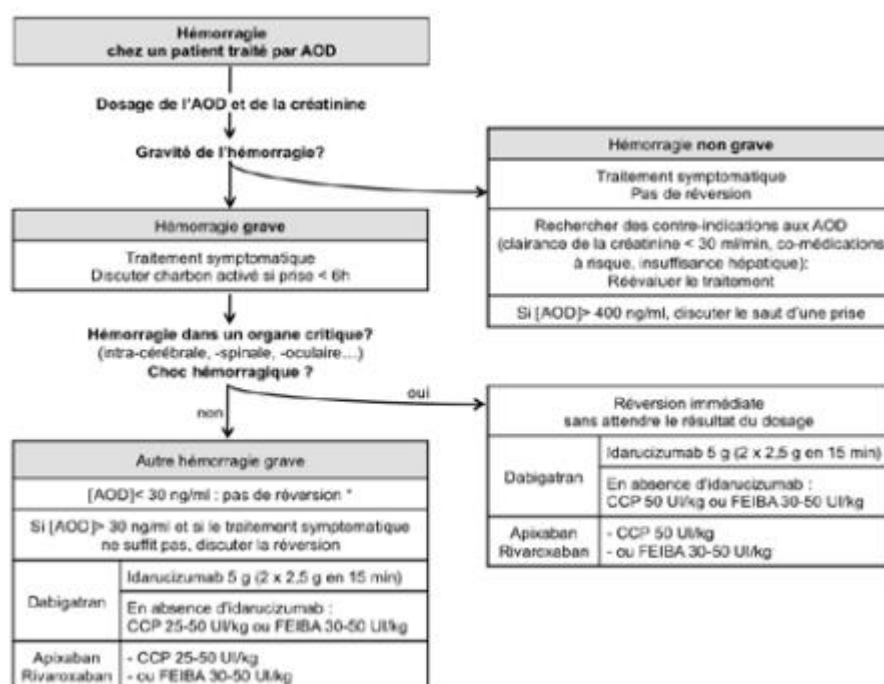
| Anticoagulant                                                       | Indications                     | Posologies                         | Concentrations plasmatiques résiduelles attendues | Concentrations plasmatiques au pic attendues |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------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

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

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

hémostatique, évalué à 30 ng/mL pour le rivaroxaban et par extrapolation, bien que les données fournies par le laboratoire soient moins nombreuses, pour l'apixaban. En cas d'usage des antidotes, le dosage de l'AOD permet d'évaluer l'efficacité biologique de la réversion en vérifiant que la concentration diminue. En attendant l'actualisation des recommandations des sociétés savantes, une stratégie de prise en charge des hémorragies survenant chez les patients traités par AOD peut être proposée à partir des propositions du GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire) pour la gestion des AOD<sup>39</sup>, du SCAISTH (Subcommittee on Control of Anticoagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis)<sup>40,41</sup> et des données sur les antidotes (Figure 2). Elle intègre le dosage systématique de la concentration en AOD.

**Figure 2 :** Algorithme de prise en charge d'une hémorragie associée aux AOD<sup>42</sup>

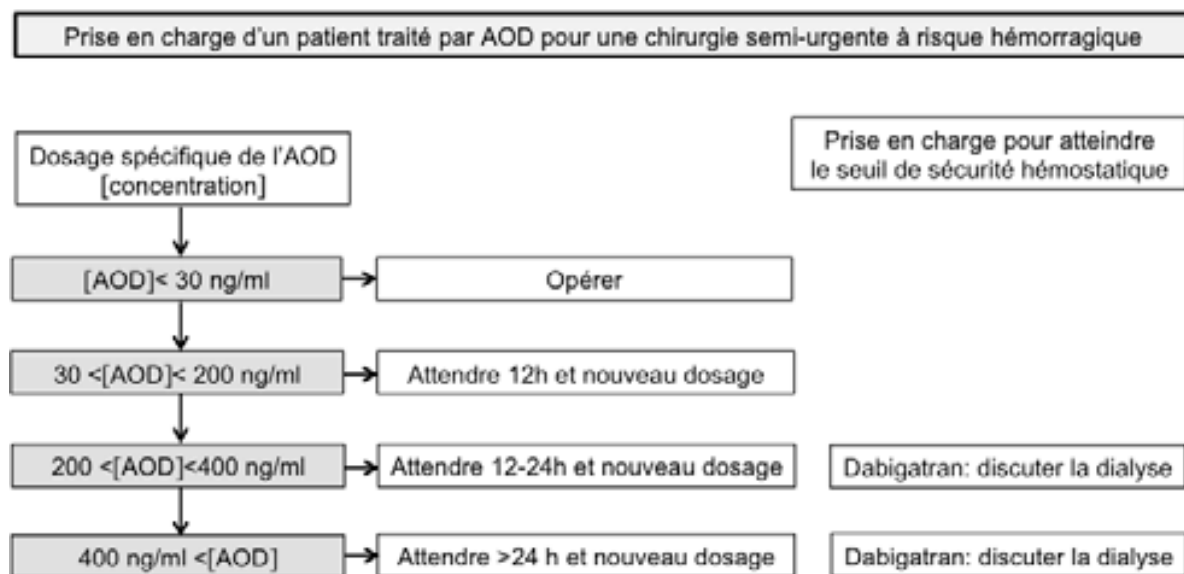


Le dosage des AOD a également un intérêt devant un événement thrombotique, est-il la conséquence d'un défaut d'observance ou d'une concentration très faible de médicament ?

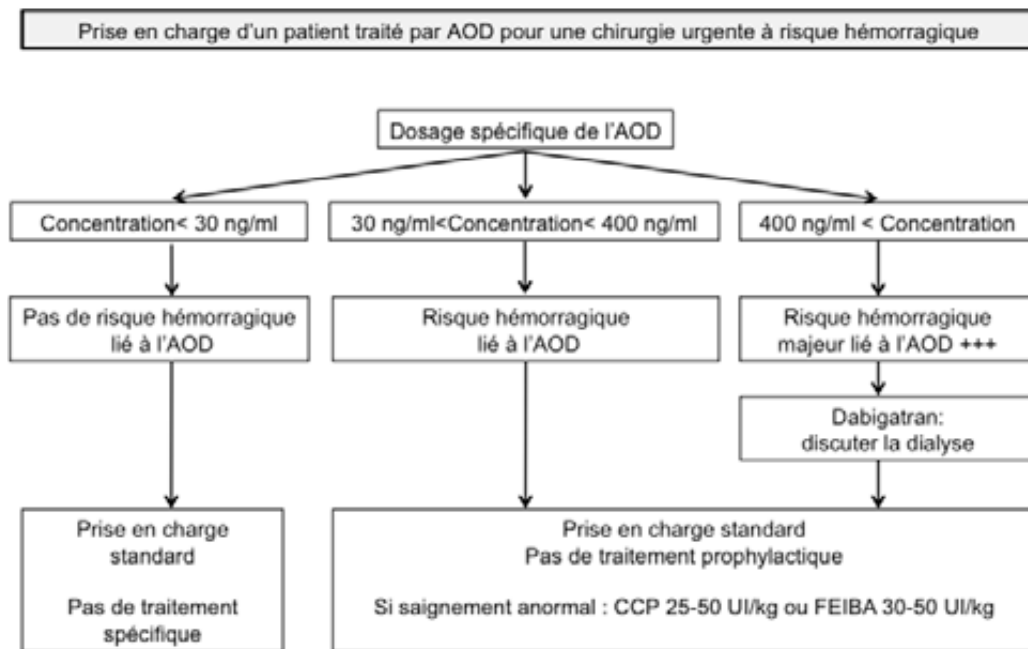


La mesure de la concentration du médicament est aussi utile avant tout acte invasif ou chirurgie urgente.<sup>39</sup> Si l'état du patient ne permet pas de reporter l'intervention, la connaissance de la concentration du médicament permet d'anticiper les difficultés d'hémostase peropératoires, d'adapter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

**Figure 3 :** Prise en charge d'un patient traité par AOD pour une chirurgie semi-urgente à risque hémorragique<sup>43</sup>



**Figure 4** : Prise en charge d'un patient traité par AOD pour une chirurgie urgente à risque hémorragique<sup>43</sup>



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

- Avant l'instauration d'un traitement fibrinolytique pour AVC ischémique <sup>37</sup>
- En cas de relais avec un autre anticoagulant
- Chez les patients avec un risque hémorragique élevé
- Pour contrôler l'observance des patients
- Chez les patients présentant des facteurs de risque de surdosage

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

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

## **MATERIELS ET METHODES**

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

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

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

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

Les données recueillies pour chaque patient étaient :

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

2/ Les données médicales et médicamenteuses avec :

- Les antécédents cardio-vasculaires et hémorragiques
- Le poids et la taille avec le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC). Les patients cachectiques ou avec un IMC inférieur à 21 kg/m<sup>2</sup> étaient considérés comme dénutris. Le surpoids et l'obésité étaient retenus s'il en était fait mention dans le dossier médical ou si respectivement l'IMC était compris entre 25 et 29,9 kg/m<sup>2</sup> et  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>
- Les comorbidités notamment diabète, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique et éthyisme chronique
- Les scores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et HAS-BLED calculés pour apprécier le risque thrombo-embolique et hémorragique
- L'AOD reçu, le dosage, la posologie et l'indication du traitement
- Les autres traitements pris par le patient pouvant interférer avec l'AOD étaient également notés (antiagrégant plaquettaire, anti inflammatoire non stéroïdiens

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

### 3/ Les données biologiques :

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

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

#### Dosage du rivaroxaban et de l'apixaban

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

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

#### **Revue de la base nationale de pharmacovigilance**

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

### **Analyses statistiques**

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

## **RESULTATS**

### **Caractéristiques de la population étudiée**

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

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

Vingt et un patients (28,4%) présentaient une insuffisance rénale chronique. Les scores de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc et HASBLED moyens étaient respectivement de  $4,8 \pm 1,4$  et  $2,3 \pm 0,8$ .

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

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

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

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



**Tableau 5 :** Caractéristiques des 74 patients étudiés

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

DM : Données manquantes ; IMC : Indice de Masse Corporelle

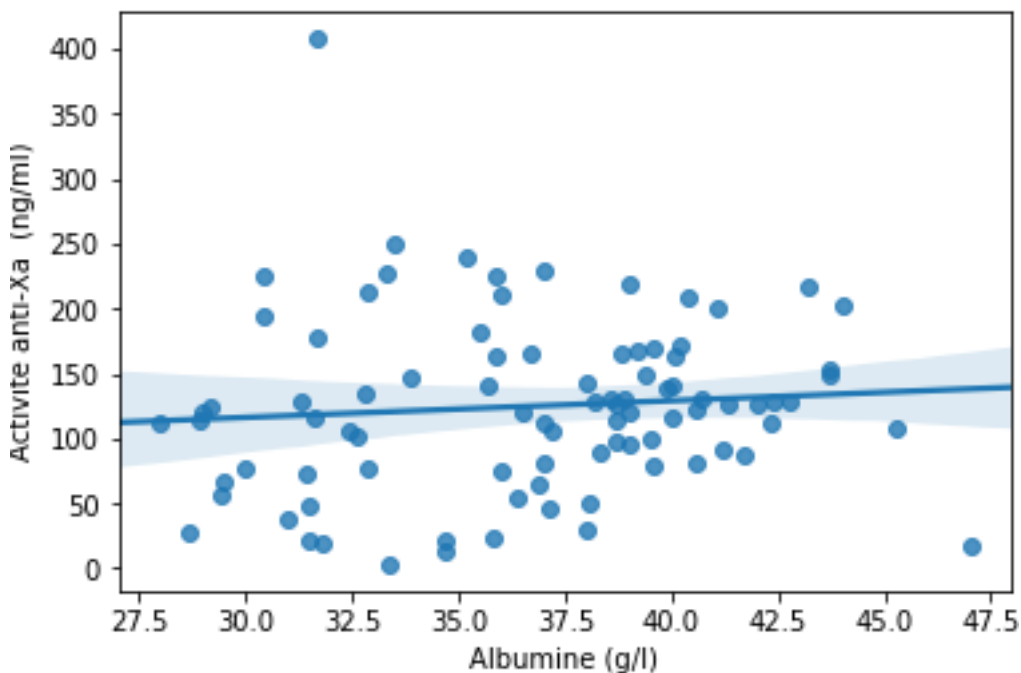
<sup>a</sup> Moyenne [min-max] +/-std<sup>b</sup> n (%)

### Lien entre albuminémie et activité anti-Xa

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

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

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



### **Facteurs associés à une activité anti-Xa résiduelle élevée**

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

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

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

IMC : Indice de Masse Corporelle

<sup>a</sup> Moyenne [min-max] +/-std

<sup>b</sup> n (%)

<sup>c</sup> Valeur du p : selon les tests de Kolmogorov-Smirnov/Welch pour les variables quantitatives, Exact Fisher ou Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives

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

- Un traitement par apixaban à dose ajustée
- Une insuffisance rénale chronique
- Un risque thromboembolique estimé par le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc plus élevé
- Une altération de la fonction rénale plus importante
- Un syndrome inflammatoire biologique plus marqué
- Une cholestase non ictérique plus importante
- Un TP plus bas et un rapport TCK plasma/témoin plus élevé

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

DM : Données manquantes, IMC : Indice de Masse Corporelle

<sup>a</sup> Moyenne [min-max] +/-std<sup>b</sup> n (%)

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

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

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

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

DM : Données Manquantes, IMC : Indice de Masse Corporelle

<sup>a</sup> Moyenne [min-max] +/-std

<sup>b</sup> n (%)

<sup>c</sup> Valeur du p : selon les tests de Kolmogorov-Smirnov/Welch pour les variables quantitatives, Exact Fisher ou Chi<sup>2</sup> pour les variables catégorielles

## DISCUSSION

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

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

Dans la littérature, très peu de données ont été publiées à notre connaissance sur ce sujet. Kubitza et al.<sup>28</sup> dans une étude s'intéressant aux effets de l'insuffisance hépato-cellulaire sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique du rivaroxaban ne retrouvaient pas d'impact significatif de l'hypoalbuminémie sur l'augmentation de l'activité anti-Xa. Indépendamment d'une augmentation potentielle de l'activité anti-Xa, une hypoalbuminémie étaient retrouvée comme facteur de risque indépendant d'hémorragie chez des patients traités par rivaroxaban dans une étude sur le lien entre le TP et le risque hémorragique.<sup>46</sup> Dans l'essai ROCKET-AF<sup>47</sup>, une albumine plus basse était significativement associée à un plus grand risque d'hémorragie intracrânienne en analyse multivariée chez les patients traités par rivaroxaban ou warfarine.

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

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

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

Les patients avec une activité anti-Xa élevée avaient un risque thromboembolique estimé par le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc significativement plus élevé. En effet, l'anticoagulation des sujets âgés pose un important dilemme : alors que le risque thrombo-embolique et donc le besoin en anticoagulants augmentent avec l'âge, le risque d'hémorragie s'accroît également d'où l'importance de connaître les facteurs associés à un sur risque hémorragique afin de discuter la prise en charge.

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

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

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

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

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

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

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

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

conclusions sur la supériorité de l'un sur l'autre en termes de sécurité puisqu'aucune étude n'a comparé le rivaroxaban avec l'apixaban. Les études ARISTOLE et ROCKET-AF<sup>53-55</sup> avaient simplement montré, en comparaison à la warfarine :

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

### **Points forts et limites**

Notre étude possède certains points forts :

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

Cependant, de nombreuses limites sont à rappeler :

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



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

- Une probable sous-représentation des patients sous rivaroxaban souvent pris le soir. Il est en effet plus facile de mesurer l'activité anti-Xa résiduelle le matin en même temps qu'un bilan standard que de demander une activité anti-Xa le soir avant la prise du traitement surtout dans les services à Sainte Marguerite où cela impose l'appel d'un coursier pour acheminer le prélèvement au laboratoire.
- Le caractère rétrospectif des études qui entraîne un certain nombre de données manquantes lors du recueil.
- Le recours aux intervalles de concentrations plasmatiques résiduelles de rivaroxaban et d'apixaban publiés par l'ESC en 2018<sup>10</sup> pour définir les seuils au-delà desquels on parlerait d'activité anti-Xa élevée.
- L'extrapolation d'un surrisque d'hémorragie en cas d'activité anti-Xa élevée alors qu'il n'existe pas de données sur la corrélation entre concentrations plasmatiques et résultats cliniques contrairement au dabigatran.
- Concernant la revue de la base nationale de la pharmacovigilance, un des points faibles est de ne pas avoir comparé les cas d'hémorragies aux cas de thromboses pour vraiment identifier des facteurs de risque d'hémorragie.
- Une autre limite est la sous-déclaration connue des événements indésirables médicamenteux notamment non graves d'où la disproportion observée entre les cas d'hémorragies graves et non graves.

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

## CONCLUSION

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

## **Annexe 1 : Intérêt des AOD par rapport aux AVK<sup>9</sup>**

*a) Concernant la fibrillation atriale (FA) <sup>53</sup>:*

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

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

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

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

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

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

Les recommandations européennes montrent une préférence pour ceux-ci par rapport aux AVK (recommandation classe 1, niveau de preuve A)<sup>57</sup> au vu des résultats positifs de plusieurs essais parus dans le New England concernant le dabigatran<sup>58</sup>, le rivaroxaban<sup>54</sup>, l'apixaban<sup>55</sup>, l'edoxaban<sup>59</sup>.

*b) Concernant le traitement des TVP et des EP*

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

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

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

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

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

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

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

- Leur délai action est rapide, deux à trois heures, permettant de s'affranchir d'un relais par héparine initial comme avec les AVK
- Il existe peu de variation inter-individuelle
- Il n'est pas nécessaire de surveiller leur action anticoagulante par des examens biologiques en routine
- Ils présentent moins d'interactions médicamenteuses et alimentaires que les AVK
- Leur demi-vie est plus courte permettant une prise en charge chirurgicale plus rapide

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

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

DM : Données Manquantes, IMC : Indice de Masse Corporelle

<sup>a</sup> Moyenne [min-max] +/-std

<sup>b</sup> n (%)

<sup>c</sup> Valeur du p : selon les tests de Kolmogorov-Smirnov/Welch pour les variables quantitatives, Exact Fisher ou Chi<sup>2</sup> pour les variables catégorielles

## Références bibliographiques

1. Anticoagulants oraux directs (AODs). <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-oraux-directs-aods>.
2. Les anticoagulants oraux. *Haute Autorité de Santé* [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux).
3. Heeringa, J. *et al.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal* **27**, 949–953 (2006).
4. Rietbrock, S., Heeley, E., Plumb, J. & van Staa, T. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *American Heart Journal* **156**, 57–64 (2008).
5. Wolff, A., Shantsila, E., Lip, G. Y. H. & Lane, D. A. Impact of advanced age on management and prognosis in atrial fibrillation: insights from a population-based study in general practice. *Age and Ageing* **44**, 874–878 (2015).
6. Wolf, P. A., Abbott, R. D. & Kannel, W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* **22**, 983–988 (1991).
7. Sharma, M., Cornelius, V. R., Patel, J. P., Davies, J. G. & Molokhia, M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* **132**, 194–204 (2015).
8. Barco, S., Cheung, Y. W., Eikelboom, J. W. & Coppens, M. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Practice & Research. Clinical Haematology* **26**, 215–224 (2013).
9. Netgen. Place des nouveaux anticoagulants oraux directs. *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-439/Place-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-directs>.

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



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

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

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

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

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